



VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

REC'D 01 DEC 2005

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

(Kapitel II des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts J 10020 PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Formblatt PCT/PEA416	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2004/008057	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 19.07.2004	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 17.07.2003
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07K7/00, C07K7/06		
Anmelder JERINI AG, et al.		
<p>1. Bei diesem Bericht handelt es sich um den internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, der von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde nach Artikel 35 erstellt wurde und dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt wird.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 8 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p>3. Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; diese umfassen</p> <p>a. <input checked="" type="checkbox"/> (an den Anmelder und das Internationale Büro gesandt) insgesamt 40 Blätter; dabei handelt es sich um</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Blätter mit der Beschreibung, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit Berichtigungen, denen die Behörde zugestimmt hat (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften).</p> <p><input type="checkbox"/> Blätter, die frühere Blätter ersetzen, die aber aus den in Feld Nr. 1, Punkt 4 und im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde eine Änderung enthalten, die über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgeht.</p> <p>b. <input type="checkbox"/> (nur an das Internationale Büro gesandt) insgesamt (bitte Art und Anzahl der/des elektronischen Datenträger(s) angeben), der/die ein Sequenzprotokoll und/oder die dazugehörigen Tabellen enthält/enhalten, nur in computerlesbarer Form, wie im Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll angegeben (siehe Abschnitt 802 der Verwaltungsvorschriften).</p>		
<p>4. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. I Grundlage des Bescheids</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. II Priorität</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung</p>		
Datum der Einreichung des Antrags 15.02.2005	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 30.11.2005	
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Kronester-Frei, A Tel. +49 89 2399-8555 	

BEST AVAILABLE COPY

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/008057

Feld Nr. I Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Sprache** beruht der Bericht auf der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
 - ☐ Der Bericht beruht auf einer Übersetzung aus der Originalsprache in die folgende Sprache, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für folgenden Zweck eingereicht worden ist:
 - ☐ internationale Recherche (nach Regeln 12.3 und 23.1 b))
 - ☐ Veröffentlichung der internationalen Anmeldung (nach Regel 12.4)
 - ☐ internationale vorläufige Prüfung (nach Regeln 55.2 und/oder 55.3)
2. Hinsichtlich der **Bestandteile*** der internationalen Anmeldung beruht der Bericht auf *(Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt)*:

Beschreibung, Seiten

1-115

In der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-61

eingegangen am 11.11.2005 mit Schreiben vom 11.11.2005

- ☐ einem Sequenzprotokoll und/oder etwaigen dazugehörigen Tabellen - siehe Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll
3. ☐ Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:
 - ☐ Beschreibung: Seite
 - ☐ Ansprüche: Nr.
 - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
 - ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
 - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):
 4. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der diesem Bericht beigelegten und nachstehend aufgelisteten Änderungen erstellt worden, da diese aus den im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2 c)).
 - ☐ Beschreibung: Seite
 - ☐ Ansprüche: Nr.
 - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
 - ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
 - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):

* Wenn Punkt 4 zutrifft, können einige oder alle dieser Blätter mit der Bemerkung "ersetzt" versehen werden.

BEST AVAILABLE COPY

Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

☐ die gesamte internationale Anmeldung,

☒ Ansprüche Nr. 20-23

Begründung:

☐ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):

☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie bitte nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):

☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.

☒ Für die obengenannten Ansprüche Nr. 20-23 wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

☐ Das Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzprotokoll entspricht nicht dem in Anhang C zu den Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard, weil

die schriftliche Form

☐ nicht eingereicht wurde.

☐ nicht dem Standard entspricht.

die computerlesbare Form

☐ nicht eingereicht wurde.

☐ nicht dem Standard entspricht.

☐ Die Tabellen zum Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzprotokoll, sofern sie nur in computerlesbarer Form vorliegen, entsprechen nicht den in Anhang C-bis zu den Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen technischen Anforderungen.

☐ siehe Beiblatt für weitere Angaben.

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT
ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT**

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/008057

Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35 (2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung
Neuheit (N) Ja: Ansprüche 19, 43-61
Nein: Ansprüche 1-18, 24-42
Erfinderische Tätigkeit (IS) Ja: Ansprüche 19, 43-61
Nein: Ansprüche
Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) Ja: Ansprüche 1-19, 44-61
Nein: Ansprüche:

2. Unterlagen und Erklärungen (Regel 70.7):

siehe Beiblatt

BEST AVAILABLE COPY

§

Zu Punkt V

Begründete Feststellung hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

- D1: MARCH DARREN R ET AL: "Potent cyclic antagonists of the complement C5a receptor on human polymorphonuclear leukocytes. Relationships between structures and activity" MOLECULAR PHARMACOLOGY, Bd. 65, Nr. 4, 1. April 2004 (2004-04-01), Seiten 868-879, XP002315628 ISSN: 0026-895X
- D2: WO 2004/035079 A1 (THE UNIVERSITY OF QUEENSLAND; SHIELS, IAN, ALEXANDER; TAYLOR, STEVEN,) 29. April 2004 (2004-04-29)
- D3: WO 90/09162 A (ABBOTT LAB) 23. August 1990 (1990-08-23)
- D4: WO 92/12168 A (ABBOTT LAB) 23. Juli 1992 (1992-07-23)
- D5: WO 99/00406 A (FAIRLIE DAVID ;UNIV QUEENSLAND (AU); WONG ALLAN (AU); FINCH ANGELA) 7. Januar 1999 (1999-01-07)
- D6: FINCH ET AL: "Low-Molecular- Weight Peptidic and Cyclic Antagonists of the Receptor for the Complement Factor C5a" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, Bd. 42, Nr. 11, 3. Juni 1999 (1999-06-03), Seiten 1965-1974, XP002137173 ISSN: 0022-2623
- D7: WO 03/033528 A (TAYLOR STEVE ;UNIV QUEENSLAND (AU); SHIELS IAN ALEXANDER (AU)) 24. April 2003 (2003-04-24)
- D8: WONG A K ET AL: "Small molecular probes for G-protein-coupled C5a receptors: conformationally constrained antagonists derived from the C terminus of the human plasma protein C5a" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, Bd. 41, Nr. 18, 27. August 1998 (1998-08-27), Seiten 3417-3425, XP002200381 ISSN: 0022-2623
- D9: DEMARTINO JULIE A ET AL: "Arginine 206 of the C5a receptor is critical for ligand recognition and receptor activation by C-terminal hexapeptide analogs" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, Bd. 270, Nr. 27, 1995, Seiten 15966-15969, XP002272328 ISSN: 0021-9258
- D10: WO 03/085448 A (KIM BONG-JU ;TAE SEUNG-GYU (KR); KIM HYUN-YOUNG (KR); YOON JOO-SUN) 16. Oktober 2003 (2003-10-16)

D1: Antagonist derivatives of C5a receptor, having mainly C-terminal arginin, but also a

C-terminal replacement by Tyrosin (applicant analyses in the present application that this peptide would show a IC_{50} value of 0,17 μ M? whereas the corresponding peptide in the present application would show 1,3 μ M)

- D2: Antagonist derivatives of anaphylotoxin (=C5a) receptor ligand, having mainly C-terminal arginin, but also a C-terminal replacement by Phenylbutanoyl (applicant analyses in the present application that this peptide would show a IC_{50} value of 2,6 μ M?)
- D3: Antagonist derivatives of C5a receptor having C-terminal Arg
- D4: Antagonist derivatives of C5a receptor, Arg replaced by I-Arg, hArg, K and Cit or L-canavanine. No D-or L-lysine, D-or L-homolysine, or glycine. Size of the substituent at this position is important for high receptor affinity. The citrulline compound has no charged side chain, yet still possesses appreciable antagonist potency compared to arginin at this position.
- D5: Cyclic Peptid-antagonist of C5a receptor, having a C-terminal Arginine, cyclized by backbone trough backbone cyclization, no increase of receptor affinity and antagonist potency; AcF[OPdChaWR] with $IC_{50} = 20$ nM against a max. conc. of C5a (100nM) on intact human PMNs.
- D6: C5a receptor antagonists being conformationally constrained and being derived from the C-terminus of the human Plasma Protein C5a
- D7: Whole C5a receptor: Arg 206 is required receptor activation by hexapeptides: and Hexapeptide C-terminal arginine is required for receptor activation. However as there are also des-arg C5a receptors the situation might be different...

1. Die mit den neuen Ansprüchen eingereichten Änderungen in den Ansprüchen 18 und 42 sind nunmehr in Übereinstimmung mit Artikel 19 PCT, indem auf einen IC_{50} -Wert von weniger als 200nM limitiert wurde.
2. Die vorliegende Anmeldung erfüllt nicht die Erfordernisse des Artikels 33(1) PCT, weil der Gegenstand der Ansprüche 1-18, 24-42 und davon abhängige Anmeldungsgegenstände im Sinne von Artikel 33(2) PCT nicht neu ist, indem die im Stand der Technik offenbarten Peptide beispielsweise unter die allgemeine Formulierung wie "die biologischen Eigenschaften der Tryptophan-Einheiten mimikt" etc. fallen dürften.
3. Zudem ist zu berücksichtigen, dass sich die Recherche nur auf die Teile der Patentansprüche richten konnte, die als klar und knapp gefasst gelten können,

nämlich die Peptide des Anspruchs 44, sowie bezüglich der zyklischer C5a-Rezeptor-Antagonisten im Anspruch 19, sowie bezüglich der linearen C5a-Rezeptor-Antagonisten im Anspruch 43 sowie der Inhalt der davon abhängigen Ansprüchen 45-61.

Unvollständig recherchiert werden konnten die Verallgemeinerungen in den übergeordneten Patentansprüche 1-18, 24-42, die sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher linearer und zyklischer Peptide beziehen. Die allgemeinen Formeln x1-x2-x3-x4-x5-x6-x7-x8, die Y-Definition (z. B. Anspruch 35), die Möglichkeit des Vorhandenseins Bindungen, die nicht ionisch/kovalent (sondern koordinativ) sind, Substituierung von Aminosäuren mit -CH₂(Aryl/Heteroaryl) unbekannter Grösse, umfassen geradezu beliebige Substitutions- und Mimikrierungs-Möglichkeiten sowie deren Derivate und Analoga, teilweise verknüpft mit funktionellen Desiderata-Funktionen (...die biologischen Eigenschaften einer Tryptophan-Einheit mimikt), dass sie im Sinne von Art. 84 EPU in einem solchen Masse unklar oder zu weitläufig gefasst erscheinen, als dass sie eine sinnvolle Recherche ermöglichen. Ebenso musste von einer Recherche der Atomabstände in Stoffansprüchen (20-23) abgesehen werden.

4. Die Neuheit der Ansprüche 19, 43 und 44 sowie die davon abhängigen Inhalte in den Ansprüchen 45-61 ist anzuerkennen.
5. Die vorliegende Anmeldung erfüllt die Erfordernisse des Artikels 33(1) PCT, weil der Gegenstand des der Ansprüche 19, 43-61 auf einer erfinderischen Tätigkeit im Sinne von Artikel 33(3) beruht.

Bei der Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit des Anmeldungsgegenstandes, *der zyklische und lineare Derivate von Peptid Antagonisten des C5a Rezeptors betrifft, die einen C-terminalen Argininaustausch aufweisen in (des-Arg), by X6=Trp, Phe, Tyr, His, 1-Naphylalanin, Benzothierylalanyl, 2-Aminoindan-2-carbonsäure, 2-Thienylalanin, 3-Thienylalanin, 2-Fluor-Phenylalanin, 4-Fluor-Phenylalanin, 2-Chlorphenylalanin, 3-Chlorphenylalanin, 4-Chlorphenylalanin*

ist davon auszugehen, dass der Fachmann in dem Gebiet der C5a-Rezeptoren bei der Suche nach weiteren wirkungsvollen C5a-Antagonisten unter Berücksichtigung des nächstliegenden Standes der Technik, der in D7 (insbes. Seite 44, Zeilen 28ff, Citrullin) gesehen werden kann, zwar davon ausgehen konnte, dass bei den bekannten DArg-Derivate des C5a Rezeptor Antagonisten des Standes der Technik (z.B. D5) D-Arg durch l-Arg, hArg, K, Cit oder L-Canavinine ersetzt werden kann. Es wird zudem darauf hingewiesen, dass keine D-oder L-Lysine, D-oder L-Homolysine oder Glyzin-Derivate möglich sind. Zwar dürfte die Grösse der Substituenten in dieser Position sowie dessen Rezeptor-Affinität eine Rolle spielen, der Aspekt, dass nach einer hydrophoben Seitenkette zu suchen ist, konnte jedoch D7 nicht entnommen werden (vgl. Definitionen zu Substituent F in den Ansprüchen 19 und 43).

Unter diesem Gesichtspunkt legt Citrullin trotz einer achtbaren Antagonist-Potenz, zwar im Prinzip nahe auch andere Aminosäuren zu implementieren, wie beispielsweise aromatisch/ heterozyklische Aminosäuren ohne geladene Seitenkette, wie Tryptophan, Phenylalanin, Histidin, etc.

Auch belegen D6, D8, D9, dass aufgrund der darin beschriebenen neuen Typ II Beta turn-Verhältnisse, die Schlüsselaminosäuren für die Rezeptorbindung neben D-Arg bzw. p-Cha auch Trp und Phe zu sehen sind (D8, Seite 3423, linke Spalte).

In Anbetracht der überlappenden Aktivitäten (vgl. auch eigene Analysen auf Seite 4-7) gegenüber dem Stand ist der Anmeldung deutlich zu entnehmen, wie spezifisch die ausgewählten Peptid-Antagonisten sind.

Die gewählte Kombination jedoch der Definitionen unter F und dem IC50 von <200 ist nicht als nahegelegte Selektion zu identifizieren.

Eine über die Definition von F hinausführende Verallgemeinerung wäre jedoch in jedem Fall als spekulativ anzusehen.

6. Im Hinblick auf weitere mögliche neue Substanzen, die unter die gegenwärtigen nicht mehr neuen Ansprüche 1-18, 24-42 fallen, ist festzuhalten, dass diese ggf. neuen Substanzen keineswegs schlüssig von einer ggf. vorliegenden erfinderischen Tätigkeit der Verbindungen der Ansprüche 19, 43-61 im Sinne Artikels 33(1) PCT profitieren können, da die gemachten Verallgemeinerungen in der ganzen Breite nicht ohne weiteres auf die weiten allgemeinen Formeln übertragen werden können. Erhebliche Zweifel sind angebracht, ob tatsächlich eine repräsentative Anzahl von Peptiden, die unter diese breiten Ansprüche fallen, die gewünschte antagonistische C5a-Rezeptor-Aktivität aufweist. Der dazu erforderliche Aufwand ist für den Fachmann auf diesem Gebiet auch bei Vorliegen eines gangbaren Test für die beanspruchte Breite von möglichen Verbindungen unzumutbar und gleicht einem Forschungsprogramm ohne klare Instruktion, welche der Vielzahl an möglichen strukturellen Modifikationen im Peptidbereich die gewünschte antagonistische Aktivität hervorrufen bzw. weiter eingrenzen können.
- Im Hinblick auf die Erfordernisse von Artikel 5 und 6 PCT ist ebenfalls zu berücksichtigen, dass sich die Anzahl von möglichen Peptiden, die unter einen der allgemeinen Ansprüche fallen, in vertretbaren Grenzen halten sollte; es darf keinesfalls die Situation auftreten, dass sich der Fachmann beim Lesen der Ansprüche nicht im Klaren ist, welche Peptide nun tatsächlich von den Ansprüchen umfasst werden und welche nicht.

C5a-Rezeptor-Antagonisten

Neue Ansprüche 1 - 6

X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7- (1)

X3 und X4 einzeln und unabhängig voneinander ein Spacer ist, wobei der Spacer bevorzugterweise aus der Gruppe ausgewählt ist, die Aminosäuren, Aminosäure-Analoga und Aminosäure-Derivate umfasst,

Empf.zeit: 11/11/2005 16:42

X5 ein Radikal ist, das die biologischen Bindungseigenschaften einer Cyclohexylalanin- oder Homoleucin-Einheit mimikt,

X6 ein Radikal ist, das die biologischen Bindungseigenschaften einer Tryptophan-Einheit mimikt,

X7 ein Radikal ist, das die biologischen Bindungseigenschaften einer Norleucin- oder Phenylalanin-Einheit mimikt,

eine chemische Bindung zwischen X3 und X7 ausgebildet ist, und

die Verbindungslinien – in Formel (I) chemische Bindungen bezeichnen, wobei die chemische Bindung einzeln und unabhängig bevorzugt aus der Gruppe ausgewählt ist, die kovalente Bindungen, ionische Bindungen und koordinative Bindungen umfasst, wobei bevorzugterweise die Bindung eine chemische Bindung ist und noch bevorzugterweise die chemische Bindung eine solche Bindung ist, die ausgewählt ist aus der Gruppe, die Amid-Bindungen, Disulfid-Bindungen, Ether-Bindungen, Thioether-Bindungen, Oxim-Bindungen und Aminotriazin-Bindungen umfasst.

2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass X3 und X7 jeweils eine Aminosäure, ein Aminosäurederivat oder ein Aminosäureanalogon ist, wobei die chemische Bindung zwischen X3 und X7 unter Beteiligung von jeweils mindestens einem Molekülteil von X3 und X7 ausgebildet ist, und die Molekülteile für X3 und X7 einzeln und unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, die den C-Terminus, den N-Terminus und die jeweilige Seitenkette der Aminosäure umfasst.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, wobei

X1 ein Radikal mit einer Masse von etwa 1-300 ist, wobei das Radikal bevorzugterweise ausgewählt ist aus der Gruppe, die R5, R5-CO-, R5-N(R6)-CO-, R5-O-CO-, R5-SO₂-, R5-N(R6)-C(NH)-, umfasst, wobei bevorzugterweise R5 und R6 einzeln und unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, die H, Alkyl, substituiertes Alkyl, Cycloalkyl,

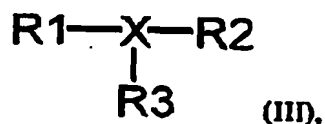
BEST AVAILABLE COPY

substituiertes Cycloalkyl, Heterocyclyl, substituiertes Heterocyclyl, Aryl und substituiertes Aryl enthält;

X2 und X6 jeweils und unabhängig voneinander eine aromatische Aminosäure, ein Derivat oder ein Analogon davon ist;

X5 und X7 einzeln und unabhängig voneinander eine hydrophobe Aminosäure, ein Derivat oder ein Analogon davon sind.

4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei X2, X5, X6 und X7 einzeln und unabhängig voneinander die folgende Struktur aufweisen:



worin

X C(R4) oder N ist,

R1 optional vorhanden ist und wenn R1 vorhanden ist, R1 ein Radikal ist, das ausgewählt ist aus der Gruppe, die >N-R1B, >C(R1B)(R1D) und >O umfasst, wobei R1B und R1D einzeln und unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, die H, Alkyl, substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, substituiertes Cycloalkyl, Heterocyclyl, substituiertes Heterocyclyl, Aryl, substituiertes Aryl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl, Arylalkyl, substituiertes Arylalkyl, Cycloalkylalkyl und substituiertes Cycloalkylalkyl umfasst;

R2 optional vorhanden ist und wenn R2 vorhanden ist, R2 ein Radikal ist, das ausgewählt ist aus der Gruppe, die >C=O, >C=S, >SO₂, >S=O, >C=NH, >C=N-CN, >PO(OH), >B(OH), >CH₂, >CH₂CO, >CHF und >CF₂ umfasst;

R4 ein Radikal ist, wobei das Radikal ausgewählt ist aus der Gruppe, die H, F, CH₃, CF₃, Alkyl und substituiertes Alkyl umfasst;

BEST AVAILABLE COPY

und die Bindung von Struktur (III) an die Molekülbestandteile X1 und X3, X4 und X6, X5 und X7, und X6 und X3 bevorzugt über R1 und R2 erfolgt;

für X2 und für X6 einzeln und unabhängig voneinander R3 ein Radikal ist, wobei das Radikal eine aromatische Gruppe enthält und ausgewählt ist aus der Gruppe, die Aryl, substituiertes Aryl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl, Arylalkyl, substituiertes Arylalkyl, Heteroarylalkyl, substituiertes Heteroarylalkyl, Alkyloxy-Alkyl, substituiertes Alkyloxy-Alkyl, Alkyloxy-Cycloalkyl, substituiertes Alkyloxy-Cycloalkyl, Alkyloxy-Heterocyclyl, substituiertes Alkyloxy-Heterocyclyl, Alkyloxy-Aryl, substituiertes Alkyloxy-Aryl, Alkyloxy-Heteroaryl, substituiertes Alkyloxy-Heteroaryl, Alkylthio-Alkyl, substituiertes Alkylthio-Alkyl, Alkylthio-Cycloalkyl und substituiertes Alkylthio-Cycloalkyl umfasst; und

für X5 und für X7 einzeln und unabhängig voneinander R3 ein Radikal ist, wobei das Radikal eine aliphatische oder aromatische Gruppe enthält und bevorzugterweise ausgewählt ist aus der Gruppe, die Alkyl, substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, substituiertes Cycloalkyl, Heterocyclyl, substituiertes Heterocyclyl, Aryl, substituiertes Aryl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl, Arylalkyl, substituiertes Arylalkyl, Heteroarylalkyl, substituiertes Heteroarylalkyl, Cycloalkylalkyl, substituiertes Cycloalkylalkyl, Heterocyclylalkyl, substituiertes Heterocyclylalkyl, Alkyloxy-Alkyl, substituiertes Alkyloxy-Alkyl, Alkyloxy-Cycloalkyl, substituiertes Alkyloxy-Cycloalkyl, Alkyloxy-Heterocyclyl, substituiertes Alkyloxy-Heterocyclyl, Alkyloxy-Aryl, substituiertes Alkyloxy-Aryl, Alkyloxy-Heteroaryl, substituiertes Alkyloxy-Heteroaryl, Alkylthio-Alkyl, substituiertes Alkylthio-Alkyl, Alkylthio-Cycloalkyl und substituiertes Alkylthio-Cycloalkyl umfasst.

5. Verbindung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass unter Beteiligung von R3 und R4 ein Ring ausgebildet ist.

6. Verbindung nach Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass für X2 und für X6 einzeln und unabhängig voneinander R3 aus der Gruppe ausgewählt ist, die Phenyl, substituiertes Phenyl, Benzyl, substituiertes Benzyl, 1,1-Diphenylmethyl, substituiertes 1,1-Diphenylmethyl, Naphthylmethyl, substituiertes Naphthylmethyl, Thienylmethyl, substituiertes Thienylmethyl, Benzothienylmethyl, substituiertes Benzothienylmethyl, Imidazolylmethyl, substituiertes Imidazolylmethyl, Indolylmethyl und substituiertes Indolylmethyl umfasst.

BEST AVAILABLE COPY

7. Verbindung nach einem der Ansprüche 4 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass für X5 und für X7 einzeln und unabhängig voneinander R3 aus der Gruppe ausgewählt ist, die C3-C5-Alkyl, substituiertes C3-C5-Alkyl, C5-C7-Cycloalkyl, substituiertes C5-C7-Cycloalkyl, C5-C7-Cycloalkylmethyl, substituiertes C5-C7-Cycloalkylmethyl, Cycloalkylethyl, substituiertes Cycloalkylethyl, Benzyl, substituiertes Benzyl, Phenylethyl, Naphthylmethyl, Thienylmethyl, Propenyl, Propinyl, Methylthioethyl, Imidazolylmethyl, substituiertes Imidazolylmethyl, Indolylmethyl und substituiertes Indolylmethyl umfasst.

8. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass X1 ausgewählt ist aus der Gruppe, die H-, Acetyl-, Propanoyl-, Butanoyl-, Benzoyl-, Fluormethylcarbonyl-, Difluormethylcarbonyl-, Phenyl-, Oxycarbonyl-, Methyl-oxycarbonyl-, Phenyl-aminocarbonyl-, Methyl-aminocarbonyl-, Phenyl-sulfonyl-, 2,6-Dioxo-hexahydro-pyrimidine-4-carbonyl und Methyl-sulfonyl umfasst.

9. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei

X2 ein Aminosäurederivat einer Aminosäure ist, das ausgewählt ist aus der Gruppe, die Phenylalanin, 2-Fluor-Phenylalanin, 3-Fluor-Phenylalanin, 4-Fluor-Phenylalanin, 2-Chlorphenylalanin, 3-Chlorphenylalanin, 4-Chlorphenylalanin, 1-Naphtylalanin, 2-Thienylalanin, 3-Thienylalanin, 3,3-Diphenylalanin, Tyrosin, Tryptophan, Histidin und jeweilige Derivate davon umfasst;

oder X2 und X1 sind zusammengenommen $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$ oder PhCH_2- ;

X6 ein Aminosäurederivat einer Aminosäure ist, die ausgewählt ist aus der Gruppe, die Tryptophan, Phenylalanin, Tyrosin, Histidin, 1-Naphtylalanin, Benzothienylalanin, 2-Aminoindan-2-carbonsäure, 2-Thienylalanin, 3-Thienylalanin, 2-Fluor-Phenylalanin, 3-Fluor-Phenylalanin, 4-Fluor-Phenylalanin, 2-Chlorphenylalanin, 3-Chlorphenylalanin, 4-Chlorphenylalanin und jeweilige Derivate davon umfasst;

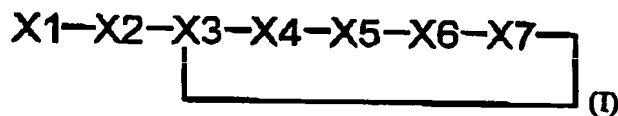
X5 ein Aminosäurederivat einer Aminosäure ist, die ausgewählt ist aus der Gruppe, die D-Cyclohexylalanin, D-Cyclohexylglycin, D-Homo-Cyclohexylalanin, D-Homoleucin, D-Cystein(tBu), D-Cystein(iPr), Octahydroindol-2-carbonsäure, 2-Methyl-D-Phenylalanin und jeweilige Derivate davon umfasst; und

BEST AVAILABLE COPY

X7 ein Aminosäurederivat einer Aminosäure ist, die ausgewählt ist aus der Gruppe, die Norvalin, Norleucin, Homo-Leucin, Leucin, Isoleucin, Valin, Cystein, Cystein(Me), Cystein(Et), Cystein(Pr), Methionin, Allylglycin, Propargylglycin, Cyclohexylglycin, Cyclohexylalanin, Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan, Histidin, 1-Naphthylalanin, 2-Thienylalanin, 3-Thienylalanin und jeweilige Derivate davon umfasst.

10. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei X1 und/oder X4 eine oder mehrere die Wasserlöslichkeit verbessernde Gruppen aufweisen, wobei die die Wasserlöslichkeit verbessernde Gruppe ausgewählt ist aus der Gruppe, die Hydroxy, Keto, Carboxamido, Ether, Harnstoff, Carbamat, Amino, substituiertes Amino, Guanidino, Pyridyl und Carboxyl umfasst.

11. Verbindung, bevorzugterweise ein C5a-Rezeptor-Antagonist, mit der Struktur



, wobei X1-X3 und X5-X7 definiert sind, wie in einem der Ansprüche 1 bis 10 und wobei

X4 eine zyklische oder eine nichtzyklische Aminosäure ist, wobei die zyklische Aminosäure ausgewählt ist aus der Gruppe, die Prolin, Pípecolinsäure, Azetidin-2-carbonsäure, Tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure, Tetrahydroisochinolin-1-carbonsäure, Octahydroindol-2-carbonsäure, 1-Aza-bicyclo-[3.3.0]-octan-2-carbonsäure, 4-Phenyl-pyrrolidin-2-carbonsäure, cis-Hyp und trans-Hyp umfasst, und die nichtzyklische Aminosäure ausgewählt aus der Gruppe, die Ser, Gln, Asn, Cys(O₂CH₂CH₂CONH₂), Arg, Hyp(COCH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃), Hyp(CONH-CH₂CH(OH)-CH₂OH) und jeweilige Derivate davon und jeweilige Analoga davon umfasst; und

die Verbindungslinien – in Formel (I) chemische Bindungen bezeichnen, wobei die chemische Bindung einzeln und unabhängig bevorzugt aus der Gruppe ausgewählt ist, die

BEST AVAILABLE COPY

kovalente Bindungen, ionische Bindungen und koordinative Bindungen umfasst, wobei bevorzugterweise die Bindung eine chemische Bindung ist und noch bevorzugterweise die chemische Bindung eine solche Bindung ist, die ausgewählt ist aus der Gruppe, die Amid-Bindungen, Disulfid-Bindungen, Ether-Bindungen, Thioether-Bindungen, Oxim-Bindungen und Amino-triazin-Bindungen umfasst.

12. Verbindung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass die durch X4 dargestellte Aminosäure bevorzugt ausgewählt ist aus der Gruppe, die Prolin, Pipicolinsäure, Azetidin-2-carbonsäure, Tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure, Tetrahydroisochinolin-1-carbonsäure, Octahydroindol-2-carbonsäure, 1-Aza-bicyclo-[3.3.0]-octan-2-carbonsäure, 4-Phenyl-pyrrolidin-2-carbonsäure, Hyp, Ser, Gln, Asn, Cys(O₂CH₂CH₂CONH₂) und Arg umfasst.

13. Verbindung nach einem der Ansprüche 11 bis 12, wobei

X2 ein Aminosäurederivat einer Aminosäure ist, das ausgewählt ist aus der Gruppe, die Phenylalanin, 2-Fluor-Phenylalanin, 3-Fluor-Phenylalanin, 4-Fluor-Phenylalanin, 2-Chlorphenylalanin, 3-Chlorphenylalanin, 4-Chlorphenylalanin, 1-Naphtylalanin, 2-Thienylalanin, 3-Thienylalanin, 3,3-Diphenylalanin, Tyrosin, Tryptophan, Histidin und jeweilige Derivate davon umfasst;

oder X2 und X1 sind zusammengekommen PhCH₂CH₂CO- oder PhCH₂-;

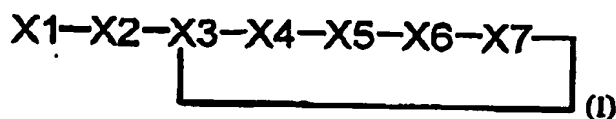
X6 ein Aminosäurederivat einer Aminosäure ist, die ausgewählt ist aus der Gruppe, die Tryptophan, Phenylalanin, Tyrosin, Histidin, 1-Naphtylalanin, Benzothienylalanin, 2-Aminoindan-2-carbonsäure, 2-Thienylalanin, 3-Thienylalanin, 2-Fluor-Phenylalanin, 3-Fluor-Phenylalanin, 4-Fluor-Phenylalanin, 2-Chlorphenylalanin, 3-Chlorphenylalanin, 4-Chlorphenylalanin und jeweilige Derivate davon umfasst;

X5 ein Aminosäurederivat einer Aminosäure ist, die ausgewählt ist aus der Gruppe, die D-Cyclohexylalanin, D-Cyclohexylglycin, D-Homo-Cyclohexylalanin, D-Homoleucin, D-Cystein(tBu), D-Cystein(iPr), Octahydroindol-2-carbonsäure, 2-Methyl-D-Phenylalanin und jeweilige Derivate davon umfasst; und

BEST AVAILABLE COPY

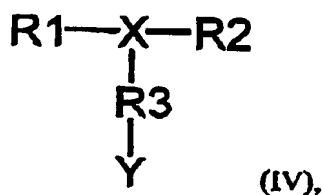
X7 ein Aminosäurederivat einer Aminosäure ist, die ausgewählt ist aus der Gruppe, die Norvalin, Norleucin, Homo-Leucin, Leucin, Isoleucin, Valin, Cystein, Cystein(Me), Cystein(Et), Cystein(Pr), Methionin, Allylglycin, Propargylglycin, Cyclohexylglycin, Cyclohexylalanin, Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan, Histidin, 1-Naphtylalanin, 2-Thienylalanin, 3-Thienylalanin und jeweilige Derivate davon umfasst.

14. Verbindung, bevorzugterweise ein C5a-Rezeptor-Antagonist, mit der Struktur



, wobei X1-X2 und X4-X7 definiert sind, wie in einem der Ansprüche 1 bis 13 und wobei

X3 folgende Struktur aufweist



worin

X C(R4) oder N ist,

R1 optional vorhanden ist und wenn R1 vorhanden ist, R1 ein Radikal ist, das ausgewählt ist aus der Gruppe, die >N-R1B, >C(R1B)(R1D) und >O umfasst, wobei R1B und R1D einzeln und unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, die H, Alkyl, substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, substituiertes Cycloalkyl, Heterocyclyl, substituiertes Heterocyclyl, Aryl, substituiertes Aryl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl, Arylalkyl, substituiertes Arylalkyl, Cycloalkylalkyl und substituiertes Cycloalkylalkyl umfasst;

BEST AVAILABLE COPY

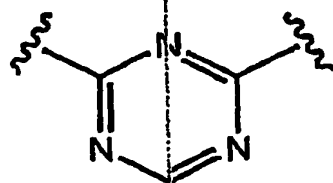
R2 optional vorhanden ist und wenn R2 vorhanden ist, R2 ein Radikal ist, das ausgewählt ist aus der Gruppe, die $>\text{C}=\text{O}$, $>\text{C}=\text{S}$, $>\text{SO}_2$, $>\text{PO}(\text{OH})$, $>\text{B}(\text{OH})$, $>\text{CH}_2$, $>\text{CH}_2\text{CO}$, $>\text{CHF}$ und $>\text{CF}_2$ umfasst;

R4 ein Radikal ist, wobei das Radikal ausgewählt ist aus der Gruppe, die H, F, CF_3 , Alkyl und substituiertes Alkyl umfasst;

die Bindung von Struktur (IV) an die Molekülbestandteile X2 und X4 bevorzugt über R1 und R2 erfolgt;

R3 ein Radikal ist, das ausgewählt ist aus der Gruppe, die H, Alkyl, substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, substituiertes Cycloalkyl, Heterocyclyl, substituiertes Heterocyclyl, Aryl, substituiertes Aryl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl, Cycloalkylalkyl, substituiertes Cycloalkylalkyl, Heterocyclylalkyl, substituiertes Heterocyclylalkyl, Arylalkyl, substituiertes Arylalkyl, Heteroarylalkyl und substituiertes Heteroarylalkyl umfasst.

Y optional vorhanden ist und wenn Y vorhanden ist, Y ein Radikal ist, das ausgewählt ist aus der Gruppe, die $-\text{N}(\text{YB})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}-\text{S}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{C}=\text{N}-\text{O}-$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{YB})-$ und



$\text{N}(\text{YB1})(\text{YB2})$

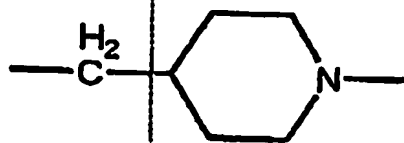
umfasst, wobei YB, YB1 und YB2 einzeln und unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, die H, Alkyl, substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, substituiertes Cycloalkyl, Heterocyclyl, substituiertes Heterocyclyl, Aryl, substituiertes Aryl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl, Arylalkyl, substituiertes Arylalkyl, Cycloalkylalkyl und substituiertes Cycloalkylalkyl umfasst.

15. Verbindung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass

R3 ein Radikal ist, das ausgewählt ist aus der Gruppe, die Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Benzyl und

BEST AVAILABLE COPY

GEÄNDERTES BLATT



umfasst;

Y optional vorhanden ist und wenn Y vorhanden ist, Y ein Radikal ist, das ausgewählt ist aus der Gruppe, die ---N(YB)--- , ---O--- , ---S--- und ---S-S--- umfasst, und YB bevorzugterweise wie in Anspruch 14 definiert ist.

16. Verbindung nach einem der Ansprüche 14 bis 15, wobei

X2 ein Aminosäurederivat einer Aminosäure ist, das ausgewählt ist aus der Gruppe, die Phenylalanin, 2-Fluor-Phenylalanin, 3-Fluor-Phenylalanin, 4-Fluor-Phenylalanin, 2-Chlorphenylalanin, 3-Chlorphenylalanin, 4-Chlorphenylalanin, 1-Naphtylalanin, 2-Thienylalanin, 3-Thienylalanin, 3,3-Diphenylalanin, Tyrosin, Tryptophan, Histidin und jeweilige Derivate davon umfasst;

oder X2 und X1 sind zusammengekommen $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{CO-}$ oder $\text{PhCH}_2\text{---}$;

X6 ein Aminosäurederivat einer Aminosäure ist, die ausgewählt ist aus der Gruppe, die Tryptophan, Phenylalanin, Tyrosin, Histidin, 1-Naphtylalanin, Benzothienylalanin, 2-Aminoindan-2-carbonsäure, 2-Thienylalanin, 3-Thienylalanin, 2-Fluor-Phenylalanin, 3-Fluor-Phenylalanin, 4-Fluor-Phenylalanin, 2-Chlorphenylalanin, 3-Chlorphenylalanin, 4-Chlorphenylalanin und jeweilige Derivate davon umfasst;

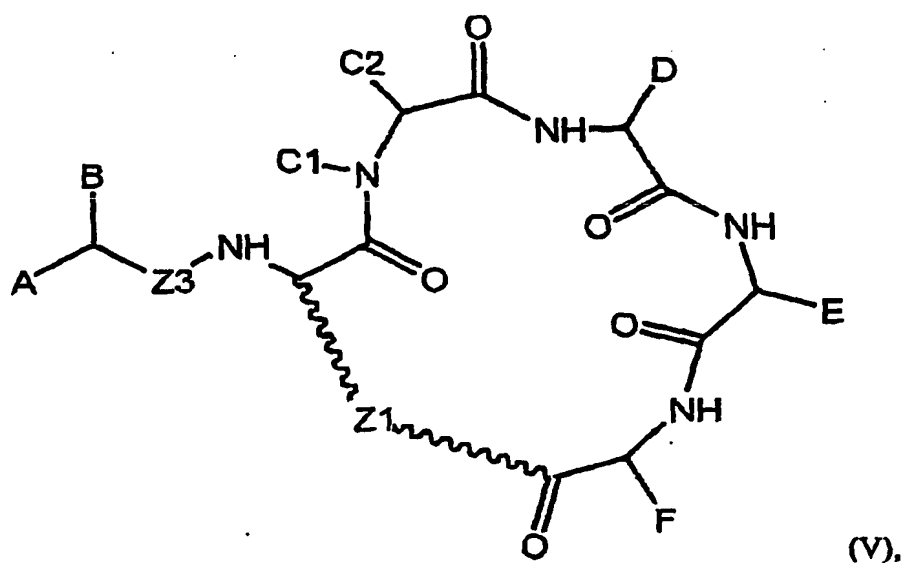
X5 ein Aminosäurederivat einer Aminosäure ist, die ausgewählt ist aus der Gruppe, die D-Cyclohexylalanin, D-Cyclohexylglycin, D-Homo-Cyclohexylalanin, D-Homoleucin, D-Cystein(tBu), D-Cystein(iPr), Octahydroindol-2-carbonsäure, 2-Methyl-D-Phenylalanin und jeweilige Derivate davon umfasst; und

X7 ein Aminosäurederivat einer Aminosäure ist, die ausgewählt ist aus der Gruppe, die Norvalin, Norleucin, Homo-Leucin, Leucin, Isoleucin, Valin, Cystein, Cystein(Me), Cystein(Et), Cystein(Pr), Methionin, Allylglycin, Propargylglycin, Cyclohexylglycin, Cyclohexylalanin, Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan, Histidin, 1-Naphtylalanin, 2-Thienylalanin, 3-Thienylalanin und jeweilige Derivate davon umfasst.

BEST AVAILABLE COPY

17. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass X3 ein Aminosäurederivat einer Aminosäure ist, wobei die Aminosäure ausgewählt ist aus der Gruppe, die alpha-amino-Glycin, alpha-beta-Diaminopropionsäure (Dap), alpha-gamma-diaminobuttersäure (Dab), Ornithin, Lysin, Homolysin, Phe(4-NH₂), 2-amino-3-(4-piperidiny)propionsäure und 2-amino-3-(3-piperidiny)propionsäure umfasst, und die Aminosäure an der Seitenkette derivatisiert ist.

18. Verbindung, bevorzugterweise nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei die Verbindung ein C5a-Rezeptor-Antagonist mit einem IC₅₀-Wert von < 200 nM und mit folgender Struktur ist:



, wobei

A ausgewählt ist aus der Gruppe, die H, NH₂, NAlkyl, NAlkyl₂, NHAcyl und OII umfaßt,

B ausgewählt ist aus der Gruppe, die CH₂(Aryl), CH(Aryl)₂, CH₂(Heteroaryl), substituiertes CH₂(Aryl), Aryl, substituiertes Aryl und Heteroaryl umfaßt,

BEST AVAILABLE COPY

C1 und C2 einzeln und unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, die Alkyl und substituiertes Alkyl umfaßt, wobei optional zwischen C1 und C2 eine Bindung ausgebildet sein kann,

D ausgewählt ist aus der Gruppe, die Alkyl, Cycloalkyl, CH₂(Cycloalkyl), CH₂CH₂(Cycloalkyl), CH₂Ph(2-Me) und CH₂-S-Alkyl umfaßt,

E ausgewählt ist aus der Gruppe, die CH₂(Aryl), substituiertes CH₂(Aryl) und CH₂(Heteroaryl) umfaßt,

F ausgewählt ist aus der Gruppe, die Alkyl, CH₂-S-Alkyl, CH₂CH₂-S-Me, CH₂CH=CH₂, CH-CCH, Cyclohexyl, CH₂Cyclohexyl, CH₂Ph, CH₂Naphtyl, CH₂Thienyl umfaßt,

Z1 ausgewählt ist aus der Gruppe, die (CH₂)_nNH mit n = 1, 2, 3, 4, (CH₂)₃O, (CH₂)₂O, (CH₂)₄, (CH₂)₃, CH₂Ph(4-NH) und CH₂(4-Piperidiny) umfaßt, und

Z3 optional vorhanden ist, und wenn Z3 vorhanden ist, dann ausgewählt ist aus der Gruppe, die CO und CH₂ umfaßt.

19. Verbindung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass

A ausgewählt ist aus der Gruppe, die H, NH₂, NHEt, NHAc, OH umfaßt,

B ausgewählt ist aus der Gruppe, die CH₂Ph, CH₂Ph(4-F), CH(Ph)₂, CH₂Thienyl, CH₂Naphtyl, Phenyl, Ph(4-F) und Thienyl umfaßt,

C1 ausgewählt ist aus der Gruppe, die H und Methyl umfaßt, C2 ausgewählt ist aus der Gruppe, die Methyl und CH₂OH umfaßt, oder wenn C1 und C2 durch eine Bindung verbunden sind, die sich daraus ergebende Struktur aus der Gruppe ausgewählt ist, die -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄- und -CH₂CH(OH)CH₂- umfaßt.

D ausgewählt ist aus der Gruppe, die CH₂CH₂iPr, CH₂iPr, Cyclohexyl, CH₂Cyclohexyl, CH₂CH₂Cyclohexyl, CH₂Ph(2-Me), CH₂-S-tBu und CH₂-S-iPr umfaßt,

BEST AVAILABLE COPY

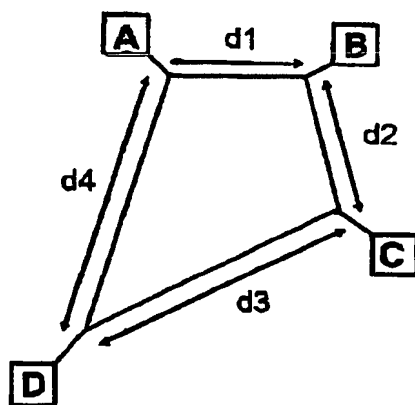
E ausgewählt ist aus der Gruppe, die CH_2Ph , $\text{CH}_2\text{Ph}(2\text{-Cl})$, $\text{CH}_2\text{Ph}(3\text{-Cl})$, $\text{CH}_2\text{Ph}(4\text{-Cl})$, $\text{CH}_2\text{Ph}(2\text{-F})$, $\text{CH}_2\text{Ph}(3\text{-F})$, $\text{CH}_2\text{Ph}(4\text{-F})$, $\text{CH}_2\text{Indolyl}$, $\text{CH}_2\text{Thienyl}$, $\text{CH}_2\text{Benzothienyl}$ und $\text{CH}_2\text{Naphtyl}$ umfaßt,

F ausgewählt ist aus der Gruppe, die $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $(\text{CH}_2)_2\text{-iPr}$, $\text{CH}_2\text{-iPr}$, iPr , $\text{CH}_2\text{-S-Et}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-S-Me}$, $\text{CH}_2\text{CH=CH}_2$, $\text{CH}_2\text{-CCH}$, Cyclohexyl und CH_2Ph umfaßt,

Z1 ausgewählt ist aus der Gruppe, die $(\text{CH}_2)_n\text{NH}$ mit $n=1, 2, 3, 4$, $(\text{CH}_2)_3\text{O}$, $\text{CH}_2\text{Ph}(4\text{-NH})$ und $\text{CH}_2(4\text{-Piperidiny})$ umfaßt, und

Z3 optional vorhanden ist, und wenn Z3 vorhanden ist, dann ausgewählt ist aus der Gruppe, die CO und CH_2 umfaßt.

20. Verbindung, bevorzugterweise ein C5a -Rezeptor-Antagonist, wobei die Verbindung die folgende Struktur aufweist:



wobei d1, d2, d3 und d4 die Abstände von A, B, C und D in wenigstens einem energetisch zugänglichen Konformer der Verbindung bezeichnen und die folgenden Werte aufweisen:

$$d1 = 5.1 \pm 1.0 \text{ \AA}$$

$$d2 = 11.5 \pm 1.0 \text{ \AA}$$

$$d3 = 10.0 \pm 1.5 \text{ \AA}$$

BEST AVAILABLE COPY

$$d4 = 6.9 \pm 1.5 \text{ \AA}$$

A und C einzeln und unabhängig voneinander ein hydrophobes Radikal sind, wobei das hydrophobe Radikal ausgewählt ist aus der Gruppe, die Alkyl, Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl und Heteroaryl umfasst;

B und D einzeln und unabhängig voneinander ein aromatisches oder heteroaromatisches Radikal sind, wobei bevorzugterweise das aromatische Radikal Aryl ist, und bevorzugterweise das heteroaromatische Radikal Heteroaryl ist.

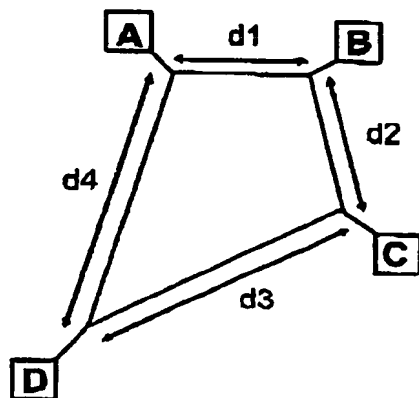
21. Verbindung nach Anspruch 20, wobei A und C einzeln und unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, die C3-C6-Alkyl, C5-C7-Cycloalkyl, Methylthioethyl, Methylthio-tert-butyl, Indolyl, Phenyl, Naphthyl, Thienyl, Propenyl, Propinyl, Hydroxyphenyl, Indolyl und Imidazolyl umfasst;

B ausgewählt ist aus der Gruppe, die Phenyl, substituiertes Phenyl, Naphthyl, Thienyl, Benzothienyl, Hydroxyphenyl, Indolyl, und Imidazolyl umfasst; und

D ausgewählt ist aus der Gruppe, die Phcnyl, Naphthyl, Thienyl, Thiazolyl, Furanyl, Hydroxyphenyl, Indolyl und Imidazolyl umfasst.

22. Verbindung, bevorzugterweise ein C5a-Rezeptor-Antagonist,

mit folgender Struktur:



BEST AVAILABLE COPY

, wobei

A, B, C und D die C-alpha-Atome in Aminosäuren, Aminosäure-Analoga oder Aminosäure-Derivaten bezeichnen,

d1, d2, d3 und d4 die Abstände zwischen A, B, C und D in wenigstens einem energetisch zugänglichen Konformer der Verbindung bezeichnen und die folgenden Werte aufweisen:

$$d1 = 3,9 \pm 0,5 \text{ \AA}$$

$$d2 = 3,9 \pm 0,5 \text{ \AA}$$

$$d3 = 9,0 \pm 1,5 \text{ \AA}$$

$$d4 = 9,0 \pm 1,5 \text{ \AA};$$

BEST AVAILABLE COPY

wobei die Aminosäuren, deren alpha-Atome durch A und C dargestellt sind, einzeln und unabhängig voneinander eine hydrophobe Aminosäure-Seitenkette aufweisen, die eine Alkyl-, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Heterocyclyl, Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl oder Methylthio-tert-butyl-Gruppe umfasst.

wobei die Aminosäuren, deren alpha-Atome durch B und D dargestellt sind, einzeln und unabhängig voneinander eine aromatische oder heteroaromatische Aminosäure-Seitenkette aufweisen, die eine Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl oder Heteroarylalkyl-Gruppe umfasst.

23. Verbindung nach Anspruch 22, wobei

wobei die Aminosäure, dessen alpha-Atom durch A dargestellt ist, ausgewählt ist aus der Gruppe, die C3-C6-Alkyl, Methylthioethyl, Propenyl, Propinyl, R5, Methyl-R5 und Ethyl-R5 umfasst, wobei R5 ein Radikal ist, das ausgewählt ist aus der Gruppe, die C5-C7-Cycloalkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Hydroxyphenyl, Indolyl, Imidazolyl, Naphtyl und Thienyl umfasst;

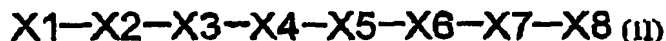
wobei die Aminosäure, dessen alpha-Atom durch B dargestellt ist, ausgewählt ist aus der Gruppe, die R5, Methyl-R5 und Ethyl-R5 umfasst, wobei R5 ein Radikal ist, das ausgewählt

ist aus der Gruppe, die Phenyl, substituiertes Phenyl, Naphtyl, Thienyl, Benzothienyl, Hydroxyphenyl, Indolyl und Imidazolyl umfasst;

wobei die Aminosäure, dessen alpha-Atom durch C dargestellt ist, ausgewählt ist aus der Gruppe, die C3-C6-Alkyl, R5, Methyl-R5 und Ethyl-R5 umfasst, wobei R5 ein Radikal ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die C5-C7-Cycloalkyl, Phenyl, 1-Methyl-Phenyl, 2-Methyl-Phenyl, 3-Methyl-Phenyl und S-tBu umfasst; und

wobei die Aminosäure, dessen alpha-Atom durch D dargestellt ist, ausgewählt ist aus der Gruppe, die R5, Methyl-R5 und Ethyl-R5 umfasst, wobei R5 ein Radikal ist, das ausgewählt ist aus der Gruppe, die Phenyl, Naphtyl, Thienyl, Thiazolyl, Furanyl, Hydroxyphenyl, Indolyl und Imidazolyl umfasst.

24. Verbindung, bevorzugterweise ein C5a-Rezeptor-Antagonist, mit der folgenden Struktur:



, wobei

X1 ein Radikal mit einer Masse von etwa 1-300 ist und wobei X1 bevorzugterweise ausgewählt ist aus der Gruppe, die R5-, R5-CO-, R5-N(R6)-CO-, R5-O-CO-, R5-SO₂-, R5-N(R6)-SO₂-, R5-N(R6)-, R5-N(R6)-CS-, R5-N(R6)-C(NH)-, R5-CS-, R5-P(O)OH-, R5-B(OH)-, R5-CH=N-O-CH₂-CO- umfasst, wobei R5 und R6 einzeln und unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, die H, F, Hydroxy, Alkyl, substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, substituiertes Cycloalkyl, Heterocyclyl, substituiertes Heterocyclyl, Arylalkyl, substituiertes Arylalkyl, Aryl, substituiertes Aryl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl, Acyl, substituiertes Acyl, Alkoxy, Alkoxyalkyl, substituiertes Alkoxyalkyl, Aryloxyalkyl und substituiertes Aryloxyalkyl umfasst,

X2 ein Radikal ist, das die biologischen Bindungseigenschaften einer Phenylalanin-Einheit mimikt,

X3 und X4 einzeln und unabhängig voneinander ein Spacer ist, wobei der Spacer bevorzugterweise aus der Gruppe ausgewählt ist, die Aminosäuren, Aminosäure-Analoga und Aminosäure-Derivate umfasst,

BEST AVAILABLE COPY

X6 ein Radikal ist, das die biologischen Bindungseigenschaften einer Tryptophan-Einheit mimikt,

X7 ein Radikal ist, das die biologischen Bindungseigenschaften einer Norleucin- oder Phenylalanin-Einheit mimikt.

X8 ein Radikal ist, wobei das Radikal optional in Struktur II enthalten ist und wenn es enthalten ist, ausgewählt ist aus der Gruppe, die H, NH₂, OH, NH-OH, NH-OAlkyl, Amino, substituiertes Amino, Alkoxy, substituiertes Alkoxy, Hydrazino, substituiertes Hydrazino, Aminooxy, substituiertes Aminooxy, Alkyl, substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, substituiertes Cycloalkyl, Heterocyclyl, substituiertes Heterocyclyl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl, Arylalkyl, substituiertes Arylalkyl, Aryl, substituiertes Aryl, Aminosäure, Aminosäurederivat und Aminosäureanalogon umfasst;

die Verbindungslinien – in Formel (II) chemische Bindungen bezeichnen, wobei die chemische Bindung einzeln und unabhängig bevorzugt aus der Gruppe ausgewählt ist, die kovalente Bindungen, ionische Bindungen und koordinative Bindungen umfasst, wobei bevorzugterweise die Bindung eine chemische Bindung ist und noch bevorzugterweise die chemische Bindung eine solche Bindung ist, die ausgewählt ist aus der Gruppe, die Amid-Bindungen, Disulfid-Bindungen, Ether-Bindungen, Thioether-Bindungen, Oxim-Bindungen und Aminotriazin-Bindungen umfasst.

25. Verbindung nach Anspruch 24, wobei

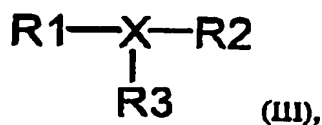
X1 ein Radikal mit einer Masse von etwa 1-300 ist, wobei das Radikal bevorzugterweise ausgewählt ist aus der Gruppe, die R5, R5-CO-, R5-N(R6)-CO-, R5-O-CO-, R5-SO₂-, R5-N(R6)-C(NH)-, umfasst, wobei bevorzugterweise R5 und R6 einzeln und unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, die H, Alkyl, substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, substituiertes Cycloalkyl, Heterocyclyl, substituiertes Heterocyclyl, Aryl und substituiertes Aryl enthält;

BEST AVAILABLE COPY

X2 und X6 jeweils und unabhängig voneinander eine aromatische Aminosäure, ein Derivat oder ein Analogon davon ist;

X5 und X7 einzeln und unabhängig voneinander eine hydrophobe Aminosäure, ein Derivat oder ein Analogon davon sind.

26. Verbindung nach einem der Ansprüche 24 bis 25, wobei X2, X5, X6 und X7 einzeln und unabhängig voneinander die folgende Struktur aufweisen:



worin

X C(R4) oder N ist,

R1 optional vorhanden ist und wenn R1 vorhanden ist, ein Radikal ist, das ausgewählt ist aus der Gruppe, die >N-R1B, >C(R1B)(R1D) und >O umfasst, wobei R1B und R1D einzeln und unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, die H, Alkyl, substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, substituiertes Cycloalkyl, Heterocyclyl, substituiertes Heterocyclyl, Aryl, substituiertes Aryl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl, Arylalkyl, substituiertes Arylalkyl, Cycloalkylalkyl und substituiertes Cycloalkylalkyl umfasst;

R2 optional vorhanden ist und wenn R2 vorhanden ist, R2 ein Radikal ist, das ausgewählt ist aus der Gruppe, die >C=O, >C=S, >SO₂, >S=O, >C=NH, >C=N-CN, >PO(OH), >B(OH), >CH₂, >CH₂CO, >CHF und >CF₂ umfasst;

R4 ein Radikal ist, wobei das Radikal ausgewählt ist aus der Gruppe, die H, F, CH₃, CF₃, Alkyl und substituiertes Alkyl umfasst;

und die Bindung von Struktur (III) an die Molekülbestandteile X1 und X3, X4 und X6, X5 und X7, und X6 und X8 bevorzugt über R1 und R2 erfolgt;

BEST AVAILABLE COPY

für X2 und für X6 einzeln und unabhängig voneinander R3 ein Radikal ist, wobei das Radikal eine aromatische Gruppe enthält und ausgewählt ist aus der Gruppe, die Aryl, substituiertes Aryl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl, Arylalkyl, substituiertes Arylalkyl, Heteroarylalkyl, substituiertes Heteroarylalkyl, Alkyloxy-Alkyl, substituiertes Alkyloxy-Alkyl, Alkyloxy-Cycloalkyl, substituiertes Alkyloxy-Cycloalkyl, Alkyloxy-Heterocyclyl, substituiertes Alkyloxy-Heterocyclyl, Alkyloxy-Aryl, substituiertes Alkyloxy-Aryl, Alkyloxy-Heteroaryl, substituiertes Alkyloxy-Heteroaryl, Alkylthio-Alkyl, substituiertes Alkylthio-Alkyl, Alkylthio-Cycloalkyl und substituiertes Alkylthio-Cycloalkyl umfasst; und

für X5 und für X7 einzeln und unabhängig voneinander R3 ein Radikal ist, wobei das Radikal eine aliphatische oder aromatische Gruppe enthält und bevorzugterweise ausgewählt ist aus der Gruppe, die Alkyl, substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, substituiertes Cycloalkyl, Heterocyclyl, substituiertes Heterocyclyl, Aryl, substituiertes Aryl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl, Arylalkyl, substituiertes Arylalkyl, Heteroarylalkyl, substituiertes Heteroarylalkyl, Cycloalkylalkyl, substituiertes Cycloalkylalkyl, Heterocyclalkyl, substituiertes Heterocyclalkyl, Alkyloxy-Alkyl, substituiertes Alkyloxy-Alkyl, Alkyloxy-Cycloalkyl, substituiertes Alkyloxy-Cycloalkyl, Alkyloxy-Heterocyclyl, substituiertes Alkyloxy-Heterocyclyl, Alkyloxy-Aryl, substituiertes Alkyloxy-Aryl, Alkyloxy-Heteroaryl, substituiertes Alkyloxy-Heteroaryl, Alkylthio-Alkyl, substituiertes Alkylthio-Alkyl, Alkylthio-Cycloalkyl und substituiertes Alkylthio-Cycloalkyl umfasst.

27. Verbindung nach Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, dass unter Beteiligung von R3 und R4 ein Ring ausgebildet wird.

28. Verbindung nach Anspruch 26 oder 27, dadurch gekennzeichnet, dass für X2 und für X6 einzeln und unabhängig voneinander R3 aus der Gruppe ausgewählt ist, die Phenyl, substituiertes Phenyl, Benzyl, substituiertes Benzyl, 1,1-Diphenylmethyl, substituiertes 1,1-Diphenylmethyl, Naphthylmethyl, substituiertes Naphthylmethyl, Thienylmethyl, substituiertes Thienylmethyl, Benzothienylmethyl, substituiertes Benzothienylmethyl, Imidazolylmethyl, substituiertes Imidazolylmethyl, Indolylmethyl und substituiertes Indolylmethyl umfasst.

BEST AVAILABLE COPY

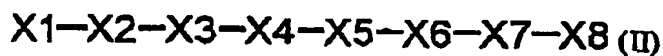
29. Verbindung nach einem der Ansprüche 24 bis 28, insbesondere nach einem der Ansprüche 26 bis 28, dadurch gekennzeichnet, dass für X5 und für X7 einzeln und unabhängig voneinander R3 aus der Gruppe ausgewählt ist, die C3-C5-Alkyl, substituiertes C3-C5-Alkyl, C5-C7-Cycloalkyl, substituiertes C5-C7-Cycloalkyl, C5-C7-Cycloalkylmethyl, substituiertes C5-C7-Cycloalkylmethyl, Cycloalkylethyl, substituiertes Cycloalkylethyl, Benzyl, substituiertes Benzyl, Phenylethyl, Naphthylmethyl, Thienylmethyl, Propenyl, Propinyl, Methylthioethyl, Imidazolylmethyl, substituiertes Imidazolylmethyl, Indolylmethyl und substituiertes Indolylmethyl umfasst.

30. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, insbesondere nach einem der Ansprüche 24 bis 29, dadurch gekennzeichnet, dass X8 ausgewählt ist aus der Gruppe, die H, OR1 und NR1R2 umfasst, wobei R1 und R2 einzeln und unabhängig voneinander aus der Gruppe ausgewählt sind, die H, Alkyl, Aryl, Cycloalkyl und Arylalkyl umfasst.

31. Verbindung nach einem der Ansprüche 24 bis 30, dadurch gekennzeichnet, dass X1 ausgewählt ist aus der Gruppe, die H, Acetyl, Propanoyl, Butanoyl, Benzoyl, Fluormethylcarbonyl, Difluormethylcarbonyl, Phenyl, Oxycarbonyl, Methyl-oxycarbonyl, Phenyl-aminocarbonyl, Methyl-aminocarbonyl, Phenyl-sulfonyl, 2,6-Dioxo-hexahydro-pyrimidine-4-carbonyl und Methyl-sulfonyl umfasst.

32. Verbindung nach einem der Ansprüche 24 bis 31, wobei X1 und/oder X4 eine oder mehrere die Wasserlöslichkeit verbessernde Gruppen aufweisen, wobei die die Wasserlöslichkeit verbessernde Gruppe ausgewählt ist aus der Gruppe, die Hydroxy, Keto, Carboxamido, Ether, Harnstoff, Carbamat, Amino, substituiertes Amino, Guanidino, Pyridyl und Carboxyl umfasst.

33. Verbindung, bevorzugterweise ein C5a-Rezeptor-Antagonist, mit der Struktur



, wobei X1-X3 und X5-X8 definiert sind, wie in einem der Ansprüche 24 bis 32 und wobei

X4 eine zyklische oder eine nichtzyklische Aminosäure ist, wobei die zyklische Aminosäure ausgewählt ist aus der Gruppe, die Prolin, Pípecolinsäure, Azetidin-2-carbonsäure,

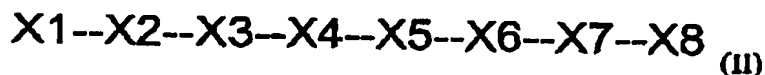
BEST AVAILABLE COPY

Tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure, Tetrahydroisochinolin-1-carbonsäure, Octahydroindol-2-carbonsäure, 1-Aza-bicyclo-[3.3.0]-octan-2-carbonsäure, 4-Phenyl-pyrrolidin-2-carbonsäure, cis-Hyp und trans-Hyp umfasst und die nichtzyklische Aminosäure ausgewählt aus der Gruppe, die Ser, Gln, Asn, Cys(O₂CH₂CH₂CONH₂), Arg, Hyp(COCH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃), Hyp(CONH-CH₂CH(OH)-CH₂OH) und jeweilige Derivate davon und jeweilige Analoga davon umfasst; und

die Verbindungslinien – in Formel (I) chemische Bindungen bezeichnen, wobei die chemische Bindung einzeln und unabhängig bevorzugt aus der Gruppe ausgewählt ist, die kovalente Bindungen, ionische Bindungen und koordinative Bindungen umfasst, wobei bevorzugterweise die Bindung eine chemische Bindung ist und noch bevorzugterweise die chemische Bindung eine solche Bindung ist, die ausgewählt ist aus der Gruppe, die Amid-Bindungen, Disulfid-Bindungen, Ether-Bindungen, Thioether-Bindungen, Oxim-Bindungen und Aminotriazin-Bindungen umfasst.

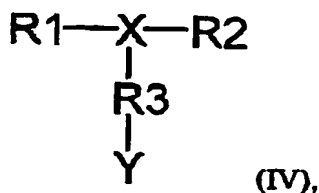
34. Verbindung nach Anspruch 33, dadurch gekennzeichnet, dass die durch X₄ dargestellte Aminosäure bevorzugt ausgewählt ist aus der Gruppe, die Prolin, Pipecolinsäure, Azetidin-2-carbonsäure, Tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure, Tetrahydroisochinolin-1-carbonsäure, Octahydroindol-2-carbonsäure, 1-Aza-bicyclo-[3.3.0]-octan-2-carbonsäure, 4-Phenyl-pyrrolidin-2-carbonsäure, Hyp, Ser, Gln, Asn, Cys(O₂CH₂CH₂CONH₂) und Arg umfasst.

35. Verbindung, bevorzugterweise ein C₅a-Rezeptor-Antagonist, mit der Struktur



, wobei X₁-X₂ und X₄-X₈ definiert sind wie in einem der Ansprüche 24 bis 34 und wobei

X₃ folgende Struktur aufweist:



BEST AVAILABLE COPY

worin

X C(R4) oder N ist,

R1 optional vorhanden ist und wenn R1 vorhanden ist, R1 ein Radikal ist, das ausgewählt ist aus der Gruppe, die $>N-R1B$, $>C(R1B)(R1D)$ und $>O$ umfasst, wobei R1B und R1D unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, die H, Alkyl, substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, substituiertes Cycloalkyl, Heterocyclyl, substituiertes Heterocyclyl, Aryl, substituiertes Aryl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl, Arylalkyl, substituiertes Arylalkyl, Cycloalkylalkyl und substituiertes Cycloalkylalkyl umfasst;

R2 optional vorhanden ist und wenn R2 vorhanden ist, R2 ein Radikal ist, das ausgewählt ist aus der Gruppe, die $>C=O$, $>C=S$, $>SO_2$, $>PO(OH)$, $>B(OH)$, $>CH_2$, $>CH_2CO$, $>CHF$ und $>CF_2$ umfasst;

R4 ein Radikal ist, wobei das Radikal ausgewählt ist aus der Gruppe, die H, F, CF_3 , Alkyl und substituiertes Alkyl umfasst;

die Bindung von Struktur (IV) an die Molekülbestandteile X2 und X4 bevorzugt über R1 und R2 erfolgt;

R3 ein Radikal ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die H, Alkyl, substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, substituiertes Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, substituiertes Cycloalkylalkyl, Heterocyclyl, substituiertes Heterocyclyl, Heterocyclylalkyl, substituiertes Heterocyclylalkyl, Aryl, substituiertes Aryl, Arylalkyl, substituiertes Arylalkyl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl, Heteroarylalkyl, substituiertes Heteroarylalkyl, Acyl, substituiertes Acyl, Alkoxyalkyl, substituiertes Alkoxyalkyl, Aryloxyalkyl, substituiertes Aryloxyalkyl, Sulfhydrylalkyl, substituiertes Sulfhydrylalkyl, Hydroxyalkyl, substituiertes Hydroxyalkyl, Carboxyalkyl, substituiertes Carboxyalkyl, Carboxamidoalkyl, substituiertes Carboxamidoalkyl, Carboxyhydrazinoalkyl, Ureidoalkyl, Aminoalkyl, substituiertes Aminoalkyl, Guanidinoalkyl und substituiertes Guanidinoalkyl umfasst.

Y optional vorhanden ist und wenn Y vorhanden ist, Y ein Radikal ist, das ausgewählt ist aus der Gruppe, die H, $-N(YB1)-CO-YB2$, $-N(YB1)-CO-N(YB2)(YB3)$, $-N(YB1)-C(N-YB2)-$

BEST AVAILABLE COPY

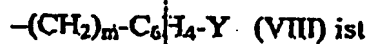
N(YB3)(YB4), -N(YB1)(YB2), -N(YB1)-SO₂-YB2, O-YB1, S-YB1, -CO-YB1, -CO-N(YB1)(YB2) und -C-N-O-YB1 umfasst, wobei YB1, YB2, YB3 und YB4 einzeln und unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, die H, CN, NO₂, Alkyl, substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, substituiertes Cycloalkyl, Heterocyclyl, substituiertes Heterocyclyl, Aryl, substituiertes Aryl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl, Arylalkyl, substituiertes Arylalkyl, Cycloalkylalkyl und substituiertes Cycloalkylalkyl umfasst.

36. Verbindung nach Anspruch 35, dadurch gekennzeichnet, dass

R3 ein Radikal ist mit der Struktur



oder



, wobei

m 1, 2, 3 oder 4 ist;

Y N(R3b)(R3c) oder -N(YB1)-C(N-YB2)-N(YB3)(YB4) ist, wobei R3b, R3c, YB1, YB2, YB3 und YB4 einzeln und unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, die H, CN und Alkyl umfasst.

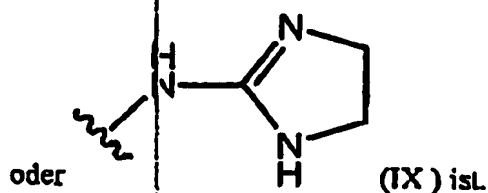
37. Verbindung nach Anspruch 35 oder 36, dadurch gekennzeichnet, dass ein Ring zwischen jeweils zwei Molekülteilen der Verbindung ausgebildet ist, wobei die Molekülteile einzeln und unabhängig voneinander aus der Gruppe ausgewählt sind, die YB1, YB2, YB3 und YB 4 umfasst.

38. Verbindung nach Anspruch 37, dadurch gekennzeichnet, dass der Ring unter Beteiligung von YB2 und YB3 ausgebildet ist.

39. Verbindung nach einem der Ansprüche 35 bis 38, dadurch gekennzeichnet, dass Y -NH₂

BEST AVAILABLE COPY

24



40. Eine Verbindung nach einem der Ansprüche 24 bis 39, wobei

X2 ein Aminosäurederivat einer Aminosäure ist, das ausgewählt ist aus der Gruppe, die Phenylalanin, 2-Fluor-Phenylalanin, 3-Fluor-Phenylalanin, 4-Fluor-Phenylalanin, 2-Chlorphenylalanin, 3-Chlorphenylalanin, 4-Chlorphenylalanin, 1-Naphtylalanin, 2-Thienylalanin, 3-Thienylalanin, 3,3-Diphenylalanin, Tyrosin, Tryptophan, Histidin und jeweilige Derivate davon umfasst;

oder X2 und X1 zusammengekommen $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{CO-}$ oder $\text{PhCH}_2\text{-}$ sind;

X6 ein Aminosäurederivat einer Aminosäure ist, die ausgewählt ist aus der Gruppe, die Tryptophan, Phenylalanin, Tyrosin, Histidin, 1-Naphtylalanin, Benzothienylalanin, 2-Aminoindan-2-carbonsäure, 2-Thienylalanin, 3-Thienylalanin, 2-Fluor-Phenylalanin, 3-Fluor-Phenylalanin, 4-Fluor-Phenylalanin, 2-Chlorphenylalanin, 3-Chlorphenylalanin, 4-Chlorphenylalanin und jeweilige Derivate davon umfasst;

X5 ein Aminosäurederivat einer Aminosäure ist, die ausgewählt ist aus der Gruppe, die D-Cyclohexylalanin, D-Cyclohexylglycin, D-Homo-Cyclohexylalanin, D-Homoleucin, D-Cystein(tBu), D-Cystein(iPr), Octahydroindol-2-carbonsäure, 2-Methyl-D-Phenylalanin und jeweilige Derivate davon umfasst; und

X7 ein Aminosäurederivat einer Aminosäure ist, die ausgewählt ist aus der Gruppe, die Norvalin, Norleucin, Homo-Leucin, Leucin, Isoleucin, Valin, Cystein, Cystein(Me), Cystein(Et), Cystein(Pr), Methionin, Allylglycin, Propargylglycin, Cyclohexylglycin, Cyclohexylalanin, Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan, Histidin, 1-Naphtylalanin, 2-Thienylalanin, 3-Thienylalanin und jeweilige Derivate davon umfasst.

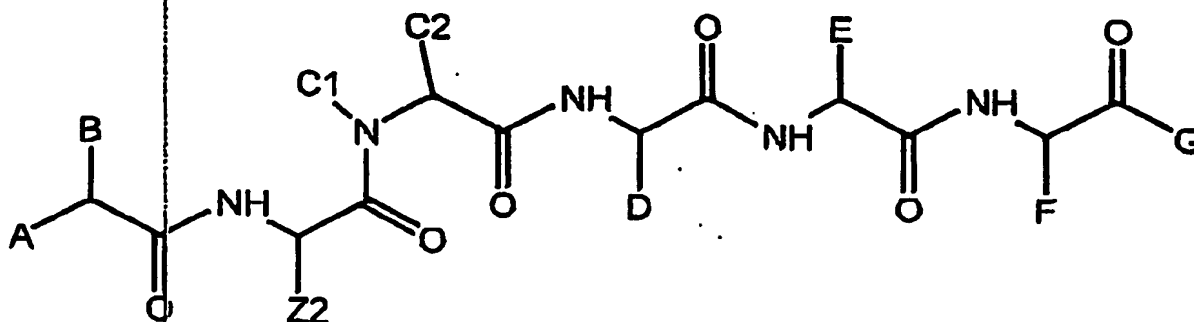
41. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass X3 ein Aminosäurederivat einer Aminosäure ist, wobei die Aminosäure ausgewählt ist aus der Gruppe, die alpha-amino-Glycin, alpha-beta-Diaminopropionsäure (Dap), alpha-gamma-

BEST AVAILABLE COPY

GEAENDERTES BLATT

diaminobuttersäure (Dab), Ornithin, Lysin, Homolysin, Phe(4-NH₂), 2-amino-3-(4-piperidiny)propionsäure und 2-amino-3-(3-piperidiny)propionsäure umfasst, und die Aminosäure an der Seitenkette derivatisiert ist.

42. Verbindung, bevorzugterweise nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei die Verbindung ein C5a-Rezeptor-Antagonist mit einem IC₅₀-Wert von < 200 nM und mit folgender Struktur ist:



(VI),

, wobei

A ausgewählt ist aus der Gruppe, die H, NH₂, NHAlkyl, NAlkyl₂, NHAcyl, substituiertes NHAcyl und OH umfaßt,

B ausgewählt ist aus der Gruppe, die CH₂(Aryl), CH(Aryl)₂, CH₂(Heteroaryl) und substituiertes CH₂(Aryl) umfaßt,

C1 und C2 einzeln und unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, die Alkyl und substituiertes Alkyl umfaßt, wobei optional zwischen C1 und C2 eine Bindung ausgebildet sein kann,

D ausgewählt ist aus der Gruppe, die Alkyl, Cycloalkyl, CH₂(Cycloalkyl), CH₂CH₂(Cycloalkyl), CH₂Ph(2-Me) und CH₂-S-Alkyl umfaßt,

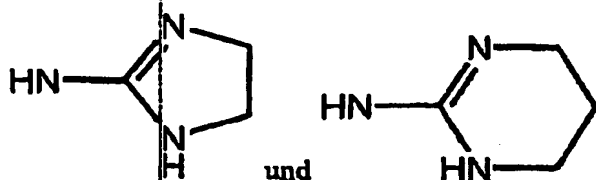
E ausgewählt ist aus der Gruppe, die CH₂(Aryl), substituiertes CH₂(Aryl) und CH₂(Heteroaryl) umfaßt,

BEST AVAILABLE COPY

GEÄNDERTES BLATT

F ausgewählt ist aus der Gruppe, die Alkyl, $\text{CH}_2\text{-S-Alkyl}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-S-Me}$, $\text{CH}_2\text{CH=CH}_2$, CH-CCH , Cyclohexyl, $\text{CH}_2\text{Cyclohexyl}$, CH_2Ph , $\text{CH}_2\text{Naphtyl}$, $\text{CH}_2\text{Thienyl}$ umfaßt, und

Z2 -R3-Y ist, wobei R3 ausgewählt ist aus der Gruppe, die H, Alkyl, Arylalkyl umfaßt, und Y optional vorhanden ist, und wenn Y vorhanden ist, Y ausgewählt ist aus der Gruppe, die H, N(YB1)(YB2) , $\text{N(YB1)C(N-YB2)-N(YB3)(YB4)}$,



umfaßt, wobei YB1, YB2, YB3 und YB4 einzeln und unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, die H, CN und Alkyl umfaßt und optional ein Ring unter Beteiligung von wenigstens zwei von YB1, YB2, YB3 und YB4 ausgebildet ist, und

G ausgewählt ist aus der Gruppe, die H, OR1 und NR1R2 umfaßt, wobei R1 und R2 einzeln und unabhängig voneinander aus der Gruppe ausgewählt sind, die H, Alkyl, Aryl, Cycloalkyl und Arylalkyl umfaßt.

43. Verbindung nach Anspruch 42, dadurch gekennzeichnet, dass

A ausgewählt ist aus der Gruppe, die H, NH_2 , NHEt , NHAc , OH umfaßt,

B ausgewählt ist aus der Gruppe, die CH_2Ph , $\text{CH}_2\text{Ph(4-F)}$, CH(Ph)_2 , $\text{CH}_2\text{Thienyl}$ und $\text{CH}_2\text{Naphtyl}$ umfaßt,

C1 ausgewählt ist aus der Gruppe, die H und Methyl umfaßt, C2 ausgewählt ist aus der Gruppe, die Methyl und CH_2OH umfaßt, oder wenn C1 und C2 durch eine Bindung verbunden sind, die sich daraus ergebende Struktur aus der Gruppe ausgewählt ist, die - $(\text{CH}_2)_2$ -, $-(\text{CH}_2)_3$ -, $-(\text{CH}_2)_4$ - und $-\text{CH}_2\text{CH(OH)CH}_2$ - umfaßt.

BEST AVAILABLE COPY

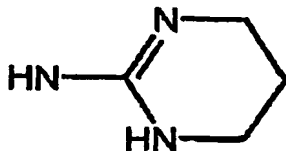
GEAENDERTES BLATT

D ausgewählt ist aus der Gruppe, die $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{iPr}$, CH_2iPr , Cyclohexyl, $\text{CH}_2\text{Cyclohexyl}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cyclohexyl}$, $\text{CH}_2\text{Ph}(2\text{-Me})$, $\text{CH}_2\text{-S-tBu}$ und $\text{CH}_2\text{-S-iPr}$ umfaßt,

E ausgewählt ist aus der Gruppe, die CH_2Ph , $\text{CH}_2\text{Ph}(2\text{-Cl})$, $\text{CH}_2\text{Ph}(3\text{-Cl})$, $\text{CH}_2\text{Ph}(4\text{-Cl})$, $\text{CH}_2\text{Ph}(2\text{-F})$, $\text{CH}_2\text{Ph}(3\text{-F})$, $\text{CH}_2\text{Ph}(4\text{-F})$, $\text{CH}_2\text{Indolyl}$, $\text{CH}_2\text{Thienyl}$, $\text{CH}_2\text{Benzothienyl}$ und $\text{CH}_2\text{Naphtyl}$ umfaßt,

F ausgewählt ist aus der Gruppe, die $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $(\text{CH}_2)_2\text{-iPr}$, $\text{CH}_2\text{-iPr}$, iPr , $\text{CH}_2\text{-S-Et}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-S-Me}$, $\text{CH}_2\text{CH=CH}_2$, $\text{CH}_2\text{-CCH}$, Cyclohexyl und CH_2Ph umfaßt,

Z2 -R3-Y- ist, wobei R3 ausgewählt ist aus der Gruppe, die CH_2 , $(\text{CH}_2)_2$, $(\text{CH}_2)_3$, $(\text{CH}_2)_4$ und $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4$ umfaßt, und Y ausgewählt ist aus der Gruppe, die NH_2 , NH-Et , N(Et)_2 ,



NH-C(NH)-NH_2 und

umfaßt und

G ausgewählt ist aus der Gruppe, die NH_2 , NHMe , OH , und H umfaßt.

44. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Verbindung eine der folgenden Verbindungen ist:

Nr.	Verbindung
1	$\text{Ac-Phe-[Orn-Pro-cha-Trp-Phe]}$
2	$\text{Ac-Phe-[Orn-Hyp-cha-Trp-Phe]}$
3	$\text{HOCH}_2(\text{CHOH})_4\text{-C=N-O-CH}_2\text{-CO-Phe-[Orn-Pro-cha-Trp-Nle]}$
4	$\text{X-Phe-[Orn-Pro-cha-Trp-Nle]}$; X = 2-Acctamido-1-Methyl-Glucuronyl
5	$\text{Ac-Phe-[Orn-Hyp(COCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OC(=O)CH}_3\text{)-cha-Trp-Nle]}$
6	$\text{Ac-Phe-[Orn-Hyp(CONH-CH}_2\text{CH(OH)-CH}_2\text{OH)-cha-Trp-Nle]}$
20	$\text{Ac-Phe-[Orn-Pro-cha-Trp-Ecr]}$

BEST AVAILABLE COPY

28	Ac-Phe-[Orn-Pro-cha-Trp-Nle]
29	Ac-Phe-[Orn-Pro-cha-Trp-Mcl]
31	Ac-Phe-[Orn-Pro-cha-Trp-Nva]
32	Ac-Phe-[Orn-Pro-cha-Trp-Hle]
33	Ac-Phe-[Orn-Pro-cha-Trp-Eaf]
34	Ac-Phe-[Orn-Pro-cha-Trp-Ebd]
35	Ac-Phe-[Orn-Pro-cha-Trp-Eag]
36	Ac-Phe-[Orn-Pro-cha-Trp-Pmf]
37	Ac-Phe-[Orn-Pro-cha-Trp-2Ni]
38	Ac-Phe-[Orn-Pro-cha-Trp-Thi]
41	Ph-CH ₂ -CH ₂ -CO-[Orn-Pro-cha-Trp-Nle]
42	H-Phe-[Orn-Pro-cha-Trp-Nle]
43	Ac-Lys-Phe-[Orn-Pro-cha-Trp-Nle]
44	H-Phe-[Orn-Ser-cha-Trp-Nle]
51	Ac-Phe-Orn-Pro-cha-Trp-Phe-NH ₂
52	Ac-Phe-Orn-Aze-cha-Bta-Phe-NH ₂
53	Ac-Phe-Orn-Pro-cha-Bta-2Ni-NH ₂
54	Ac-Phe-Orn-Pro-cha-Bta-Cha-NH ₂
55	Ac-Phe-Orn-Pip-cha-Trp-Phe-NH ₂
56	Ph-CH ₂ -[Orn-Pro-cha-Trp-Nle]
57	Ph-CH ₂ -[Orn-Pro-cha-Trp-Phe]
58	Ac-Phe-[Orn-Pro-cha-Trp-1Ni]
59	Ph-CH(OH)-CH ₂ -CO-[Orn-Pro-cha-Trp-Nle]
61	Ac-Phe-Orn-Pro-cha-Trp-Phe-NH ₂
62	Ac-Phe-Orn-Pro-cha-Bta-Phe-NH ₂
64	Ac-Phe-Orn-Pro-cha-Trp-2Ni-NH ₂
65	Ac-Phe-Orn-Pro-cha-Trp-Cha-NH ₂
66	Ac-Thi-Orn-Aze-cha-Bta-Phe-NH ₂
67	Ac-Thi-Orn-Pip-cha-Bta-Phe-NH ₂
68	Ac-Phe-Orn-Pro-cha-Trp-Eap-NH ₂
69	Me ₂ -Phe-Orn-Pro-cha-Trp-Phe-NH ₂
70	Ph ₂ -CH-CH ₂ -CO-Orn-Pro-cha-Trp-Phe-NH ₂
71	Ac-Ebw-Orn-Pro-cha-Trp-Phe-NH ₂

BEST AVAILABLE COPY

GEAENDERTES BLATT

72	Ac-Phe-Orn-Pro-cha-Trp-NH-CH ₂ -CH ₂ -Ph
73	Ac-Phe-Orn-Aze-cha-Bta-NH-CH ₂ -CH ₂ -Ph
74	Ac-Phe-Orn-Pro-cha-Trp-Phe-NH ₂
75	H-Me-Phe-Orn-Pro-cha-Trp-Phe-NH ₂
76	Bu-NH-CO-Phe-Orn-Pro-cha-Trp-Phe-NH ₂
77	Ac-Thi-Orn-Pro-cha-Trp-Phe-NH ₂
78	Ac-Ebw-Orn-Pro-cha-Trp-Phe-NH ₂
79	Ac-Phe-Orn-Ala-cha-Trp-Phe-NH ₂
80	Ac-Phe-Orn-Pro-cha-Trp-Thi-NH ₂
81	Ac-Phe-Orn-Aze-cha-Pcf-Phe-NH ₂
82	Ac-Phe-Orn(Ac)-Pro-cha-Trp-Phe-NH ₂
83	Ac-Phe-Orn-Aze-cha-Trp-Phe-NH ₂
84	Ac-Phe-Trp-Pro-cha-Trp-Phe-NH ₂
85	Pr-NH-CO-Phe-Orn-Pro-cha-Trp-Phe-NH ₂
86	Bu-O-CO-Phe-Orn-Pro-cha-Trp-Phe-NH ₂
87	Ac-Phe-Lys-Pro-cha-Trp-Phe-NH ₂
88	Ac-Phe-Arg-Pro-cha-Trp-Phe-NH ₂
89	Ac-Phe-Gln-Pro-cha-Trp-Phe-NH ₂
92	Ac-Phe-Orn-Pip-cha-Trp-Phe-NH ₂
93	Ac-Phe-Orn-Hyp-cha-Trp-Phe-NH ₂
94	Ac-Phe-Orn-Pro-cha-Trp-1Ni-NH ₂
95	Ac-Phe-Orn-Aze-cha-Bta-Phe-NH-Me
96	CH ₃ -SO ₂ -Phe-Orn-Aze-cha-Bta-Phe-NH ₂
99	Ac-Phe-Orn-Aze-cha-Pff-Phe-NH ₂
100	Ac-Phe-Orn-Aze-cha-Mcf-Phe-NH ₂
101	Ac-Phe-Orn(Ac)-Aze-cha-Bta-Phe-NH ₂
102	Ac-Ebw-Orn-Pro-cha-Trp-Phe-NH ₂
103	Ac-Phe-Trp-Pro-cha-Trp-Phe-NH ₂
104	Ac-Phe-Arg-Pro-cha-Trp-Phe-NH ₂
105	Ac-Phe-Orn-Pip-cha-Trp-Phe-NH ₂
106	3IP-Orn-Aze-cha-Bta-Phe-NH ₂
107	Ac-Phe-Orn-Tic-cha-Trp-Phe-NH ₂
108	Ac-Phe-Orn-Ser-cha-Trp-Phe-NH ₂

BEST AVAILABLE COPY

109	Ac-Phe-Orn-Pro-chg-Trp-Phe-NH ₂
110	Ac-Phe-Orn-Pro-hch-Trp-Phe-NH ₂
111	Ac-Phe-Orn-Pro-cha-Trp-Phe-NH ₂
112	Ac-Phe-Bta-Aze-cha-Bta-Phe-NH ₂
113	Ac-Phe-Trp-Pro-cha-Bta-Phe-NH ₂
115	Ac-Phe-Orn-Pip-cha-Trp-Phe-OH
116	Ac-Phe-Orn-Tic-cha-Trp-Phe-OH
117	Ac-Phe-Orn-Ser-cha-Trp-Phe-OH
118	Ac-Phe-Orn-Pro-chg-Trp-Phe-OH
119	Ac-Phe-Eec-Pro-cha-Bta-Phe-NH ₂
120	Ac-Phe-Nle-Pro-cha-Bta-Phe-NH ₂
121	Ac-Phe-Har-Pro-cha-Bta-Phe-NH ₂
122	Ac-Phe-Arg-Pro-cha-Bta-Phe-NH ₂
123	Ac-Phe-Cys(Acm)-Pro-cha-Bta-Phe-NH ₂
124	Ac-Phe-Mpa-Pro-cha-Bta-Phe-NH ₂
125	Ac-Eby-Orn-Pro-cha-Bta-Phe-NH ₂
126	Ac-Phe-Orn-Pro-cha-Bta-Phe-NH ₂
127	Ac-Phe-Paf-Pro-cha-Bta-Phe-NH ₂
128	H ₂ N-CO-Phe-Orn-Pro-cha-Bta-Phe-NH ₂
129	Me-O-CO-Phe-Orn-Pro-cha-Bta-Phe-NH ₂
130	(-CO-CH ₂ -NH-CO-)-Phe-Orn-Pro-cha-Bta-Phe-NH ₂
132	Ac-Phe-Orn-Pro-hch-Trp-Phe-OH
133	(-CO-CH ₂ -CH ₂ -CO-)-Phe-Orn-Pro-cha-Bta-Phe-NH ₂
134	Bu-CO-Phe-Orn-Pro-cha-Bta-Phe-NH ₂
135	Ac-Lys-Phe-Orn-Aze-cha-Bta-Phe-NH ₂
136	Ac-Gly-Phe-Orn-Aze-cha-Bta-Phe-NH ₂
137	Ac-Arg-Phe-Orn-Aze-cha-Bta-Phe-NH ₂
138	Ac-His-Phe-Orn-Aze-cha-Bta-Phe-NH ₂
139	Ac-Ser-Phe-Orn-Aze-cha-Bta-Phe-NH ₂
140	Ac-Guf-Phe-Orn-Aze-cha-Bta-Phe-NH ₂
141	Ac-Dab-Phe-Orn-Aze-cha-Bta-Phe-NH ₂
142	Fl ₂ C-CO-Phe-Orn-Pro-cha-Bta-Phe-NH ₂
143	Ac-Phe-Orn(Et ₂)-Pro-cha-Trp-Phe-NH ₂

BEST AVAILABLE COPY

144	Ac-Phe-[Orn-Hyp-cha-Trp-Nle]
145	3PP-[Orn-Hyp-cha-Trp-Nle]
146	Ac-Phe-[Orn-Pro-cha-Trp-Tyr]
147	Ac-Phe-[Orn-Pro-omf-Trp-Nle]
149	Ac-Phe-Orn-Pro-hle-Bta-Phe-NH ₂
150	Ac-Phe-Arg(CH ₂ -CH ₂)-Pro-cha-Bta-Phe-NH ₂
151	Ac-Ala-Phe-Orn-Aze-cha-Bta-Phe-NH ₂
152	Ac-Arg-Phe-Orn-Aze-cha-Bta-Phe-NH ₂
153	Ac-Cit-Phe-Orn-Aze-cha-Bta-Phe-NH ₂
154	Ac-Gly-Phe-Orn-Aze-cha-Bta-Phe-NH ₂
155	Ac-Gly-Phe-Orn-Aze-chg-Bta-Phe-NH ₂
156	Ac-Gly-Phe-Orn-Aze-hch-Bta-Phe-NH ₂
157	Ac-Gly-Thi-Orn-Aze-cha-Bta-Phe-NH ₂
158	Ac-His-Phe-Orn-Aze-cha-Bta-Phe-NH ₂
159	Ac-Hyp-Phe-Orn-Aze-cha-Bta-Phe-NH ₂
160	Ac-Lys-Phe-Orn-Aze-cha-Bta-Phe-NH ₂
161	Ac-Mff-Orn-Pro-cha-Bta-Phe-NH ₂
162	Ac-Mff-Orn-Pro-hlc-Bta-Phe-NH ₂
163	Ac-Mff-Orn-Pro-hle-Mcf-Mff-NH ₂
164	Ac-Mmy-Orn-Pro-hle-Pff-Phe-NH ₂
165	Ac-NMF-Orn-Pro-cha-Bta-Phe-NH ₂
166	Ac-Off-Orn-Pro-cha-Bta-Phe-NH ₂
167	Ac-Off-Orn-Pro-hle-Bta-Phe-NH ₂
168	Ac-Orn-Phe-Orn-Aze-cha-Bta-Phe-NH ₂
169	Ac-Pff-Orn-Pro-cha-Bta-Phe-NH ₂
170	Ac-Pff-Orn-Pro-hle-Bta-Phe-NH ₂
171	Ac-Pff-Orn-Pro-hle-Mcf-Pff-NH ₂
172	Ac-Phe-[Cys-Pro-cha-Bta-Phe-Cys]-NH ₂
173	Ac-Phe-[Orn-Asn-cha-Trp-Nle]
174	Ac-Phe-[Orn-Aze-cha-Trp-Nle]
175	Ac-Phe-[Orn-Chy-cha-Trp-Nle]
176	Ac-Phe-[Orn-HyA-cha-Trp-Phe]
177	Ac-Phe-[Orn-Hyp-hlc-Bta-Phe]

BEST AVAILABLE COPY

178	Ac-Phe-[Orn-Hyp-hlc-Mcf-Phe]
179	Ac-Phe-[Orn-Hyp-hle-Pff-Nle]
180	Ac-Phe-[Orn-Hyp-hle-Pff-Phe]
181	Ac-Phe-[Orn-Hyp-hle-Trp-Phe]
182	Ac-Phe-[Orn-Hyp-Mmf-Trp-Nle]
183	Ac-Phe-[Orn-Hyp-Mmf-Trp-Phe]
184	Ac-Phe-[Orn-NMD-cha-Trp-Nle]
185	Ac-Phe-[Orn-Pip-hle-Bta-Phe]
186	Ac-Phe-[Orn-Pro-cha-Pff-Nle]
187	Ac-Phe-[Orn-Pro-cha-Pff-Phe]
188	Ac-Phe-[Orn-Pro-cha-Trp-1Ni]
189	Ac-Phe-[Orn-Pro-cha-Trp-Cha]
190	Ac-Phe-[Orn-Pro-cha-Trp-Chg]
192	Ac-Phe-[Orn-Pro-cha-Trp-Ecr]
193	Ac-Phe-[Orn-Pro-cha-Trp-Leu]
194	Ac-Phe-[Orn-Pro-cha-Trp-nle]
195	Ac-Phe-[Orn-Pro-cha-Trp-Phe]
196	Ac-Phe-[Orn-Pro-hle-Bta-Nle]
197	Ac-Phe-[Orn-Pro-hle-Bta-Phe]
198	Ac-Phe-[Orn-Pro-hle-Pff-Phe]
199	Ac-Phe-[Orn-Pro-hle-Trp-Nle]
200	Ac-Phe-[Orn-Ser-cha-Trp-Nle]
201	Ac-Phe-[Orn-Ser-cha-Trp-Nle]
202	Ac-Phe-[Orn-Ser-hle-Trp-Nle]
203	Ac-Phe-[Orn-Thr-cha-Trp-Nle]
204	Ac-Phe-[Orn-Tic-cha-Trp-Nle]
205	Ac-Phe-[Orn-Tic-cha-Trp-Nle]
206	Ac-Phe-Ala-Pro-cha-Bta-Phe-NH2
207	Ac-Phe-Arg-Pro-hlc-Bta-Phe-NH2
208	Ac-Phe-Arg-Pro-hlc-Mcf-Phe-NH2
209	Ac-Phe-Cit-Hyp-hle-Bta-Phe-NH2
210	Ac-Phe-Cit-Pro-cha-Bta-Phe-NH2
211	Ac-Phe-Cit-Pro-hle-Bta-Phe-NH2

BEST AVAILABLE COPY

GEAENDERTES BLATT

212	Ac-Phe-Cit-Ser-hle-Bta-Phe-NH2
213	Ac-Phe-Dab-Aze-cha-Bta-Phe-NH2
214	Ac-Phe-Dab-Aze-hle-Bta-Phe-NH2
215	Ac-Phe-Dab-Pro-cha-Bta-Phe-NH2
216	Ac-Phe-Dap-Pro-cha-Bta-Phe-NH2
217	Ac-Phe-Ech-Pro-cha-Bta-Phe-NH2
218	Ac-Phe-Eep-Pro-cha-Bta-Phe-NH2
219	Ac-Phe-Fcn-Aze-cha-Bta-Phe-NH2
220	Ac-Phe-Fcn-Pro-cha-Bta-Phe-NH2
221	Ac-Phe-Fco-Pro-cha-Bta-Phe-NH2
222	Ac-Phe-Fco-Pro-cha-Bta-Phe-NH2
223	Ac-Phe-Fcp-Aze-cha-Bta-Phe-NH2
224	Ac-Phe-Ffa-Aze-cha-Bta-Phe-NH2
225	Ac-Phe-Ffa-Pro-cha-Bta-Phe-NH2
226	Ac-Phe-Ffa-Pro-hle-Bta-Phe-NH2
227	Ac-Phe-G23-Pro-cha-Bta-Phe-NH2
228	Ac-Phe-Guf-Pro-cha-Bta-Phe-NH2
229	Ac-Phe-Har-Aze-cha-Bta-Phe-NH2
230	Ac-Phe-His-Pro-cha-Bta-Phe-NH2
231	Ac-Phe-L22-Pro-cha-Bta-Phe-NH2
232	Ac-Phe-OrA-Pro-cha-Bta-Phe-NH2
233	Ac-Phe-OrB-Pro-cha-Bta-Phe-NH2
234	Ac-Phe-Orn-Aze-hle-Bta-Phe-NH2
235	Ac-Phe-Orn-Chy-cha-Bta-Phe-NH2
236	Ac-Phe-Orn-Chy-hle-Pff-Phe-NH2
237	Ac-Phe-Orn-G24-cha-Bta-Phe-NH2
238	Ac-Phe-Orn-G25-cha-Bta-Phe-NH2
239	Ac-Phe-Orn-G26-cha-Bta-Phe-NH2
240	Ac-Phe-Orn-G27-cha-Bta-Phe-NH2
241	Ac-Phe-Orn-G30-cha-Bta-Phe-NH2
242	Ac-Phe-Orn-G31-cha-Bta-Phe-NH2
243	Ac-Phe-Orn-Hse-cha-Bta-Phe-NH2
244	Ac-Phe-Orn-Hyp-hle-Bta-Phe-NH2

BEST AVAILABLE COPY

GEAENDERTES BLATT

245	Ac-Phe-Orn-Hyp-hle-Pff-Phe-NH ₂
246	Ac-Phe-Orn-NMA-cha-Bta-Phe-NH ₂
247	Ac-Phe-Orn-NMS-cha-Bta-Phe-NH ₂
248	Ac-Phe-Orn-Pro-cha-1Ni-Phe-NH ₂
249	Ac-Phe-Orn-Pro-cha-Bta-1Ni-NH ₂
250	Ac-Phe-Orn-Pro-cha-Bta-Bhf-NH ₂
251	Ac-Phe-Orn-Pro-cha-Bta-Dff-NH ₂
252	Ac-Phe-Orn-Pro-cha-Bta-Eaa-NH ₂
253	Ac-Phe-Orn-Pro-cha-Bta-L19
254	Ac-Phe-Orn-Pro-cha-Bta-Mcf-NH ₂
255	Ac-Phe-Orn-Pro-cha-Bta-Mff-NH ₂
256	Ac-Phe-Orn-Pro-cha-Bta-NH-CH(CH ₂ OH)-CH ₂ -Ph
257	Ac-Phe-Orn-Pro-Cha-Bta-NH-NBn-CO-NH ₂
258	Ac-Phe-Orn-Pro-cha-Bta-Opa-NH ₂
259	Ac-Phe-Orn-Pro-cha-Bta-Pcf-NH ₂
260	Ac-Phe-Orn-Pro-cha-Bta-Pmf-NH ₂
261	Ac-Phe-Orn-Pro-cha-Bta-Thi-NH ₂
262	Ac-Phe-Orn-Pro-cha-Otf-Phe-NH ₂
263	Ac-Phe-Orn-Pro-ctb-Bta-Phe-NH ₂
264	Ac-Phe-Orn-Pro-ctb-Eaa-Phe-NH ₂
265	Ac-Phe-Orn-Pro-ctb-Mcf-Phe-NH ₂
266	Ac-Phe-Orn-Pro-ctb-Pff-Phe-NH ₂
267	Ac-Phe-Orn-Pro-hch-Trp-Phe-OH
268	Ac-Phe-Orn-Pro-hle-1Ni-Phe-NH ₂
269	Ac-Phe-Orn-Pro-hle-6FW-Phe-NH ₂
270	Ac-Phe-Orn-Pro-hle-Bta-1Ni-NH ₂
271	Ac-Phe-Orn-Pro-hle-Bta-2Ni-NH ₂
272	Ac-Phe-Orn-Pro-hle-Bta-5Ff-NH ₂
273	Ac-Phe-Orn-Pro-hle-Bta-Aic-NH ₂
274	Ac-Phe-Orn-Pro-hlc-Bta-Cha-NH ₂
275	Ac-Phe-Orn-Pro-hlc-Bta-Chg-NH ₂
276	Ac-Phe-Orn-Pro-hle-Bta-Eaa-NH ₂
277	Ac-Phe-Orn-Pro-hle-Bta-Egy-NH ₂

BEST AVAILABLE COPY

278	Ac-Phe-Orn-Pro-hle-Bta-Pcf-NH2
279	Ac-Phe-Orn-Pro-hle-Bta-Pff-NH2
280	Ac-Phe-Orn-Pro-hle-Bta-Phe-NH2
281	Ac-Phe-Orn-Pro-hle-Bta-phe-OH
282	Ac-Phe-Orn-Pro-hle-Bta-Tyr-NH2
283	Ac-Phe-Orn-Pro-hle-Dff-Phe-NH2
284	Ac-Phe-Orn-Pro-hle-Eaa-Phe-NH2
285	Ac-Phe-Orn-Pro-hle-Egc-Phe-NH2
286	Ac-Phe-Orn-Pro-hle-Egy-Phe-NH2
287	Ac-Phe-Orn-Pro-hle-Egz-Phe-NH2
288	Ac-Phe-Orn-Pro-hle-Mcf-2Ni-NH2
289	Ac-Phe-Orn-Pro-hle-Mcf-Cha-NH2
290	Ac-Phe-Orn-Pro-hle-Mcf-Pff-NH2
291	Ac-Phe-Orn-Pro-hle-Mcf-Phe-NH2
292	Ac-Phe-Orn-Pro-hle-Mff-Phe-NH2
293	Ac-Phe-Orn-Pro-hle-Mmy-Phe-NH2
294	Ac-Phe-Orn-Pro-hle-Ocf-Phe-NH2
295	Ac-Phe-Orn-Pro-hle-Off-Phe-NH2
296	Ac-Phe-Orn-Pro-hle-Otf-Phe-NH2
297	Ac-Phe-Orn-Pro-hle-Pff-2Ni-NH2
298	Ac-Phe-Orn-Pro-hle-Pff-Cha-NH2
299	Ac-Phe-Orn-Pro-hle-Pff-Eaa-NH2
300	Ac-Phe-Orn-Pro-hle-Pff-Mmy-NH2
301	Ac-Phe-Orn-Pro-hle-Pff-Pff-NH2
302	Ac-Phe-Orn-Pro-hle-Pff-Phe-NH2
304	Ac-Phe-Orn-Pro-hle-Phe-Phe-NH2
305	Ac-Phe-Orn-Pro-hle-Tff-Phe-NH2
306	Ac-Phe-Orn-Pro-hle-Trp-Phe-NH2
307	Ac-Phe-Orn-Pro-ile-Trp-Phe-NH2
308	Ac-Phe-Orn-Pro-omf-Bta-Phe-NH2
309	Ac-Phe-Orn-Ser-cha-Bta-Phe-NH2
310	Ac-Ser-Phe-Orn-Azo-cha-Bta-Phe-NH2
311	Ac-Thi-[Orn-Pro-hle-Bta-Phe]

BEST AVAILABLE COPY

312	Ac-Thi-Orn-Pro-cha-Bta-Phe-NH ₂
313	Ac-Thi-Orn-Pro-cha-Bta-Thi-NH ₂
314	Ac-Thr-Phe-Orn-Aze-cha-Bta-Phe-NH ₂
315	Bzl-[Orn-Pro-cha-Bta-Nle]
316	CH ₃ CH ₂ CO-Phe-Orn-Pro-cha-Bta-Phe-NH ₂
317	Dsf-[Orn-Ser-hle-Trp-Nle]
318	Eby-Phe-[Orn-Hyp-cha-Trp-Phe]
319	Eth-Phe-[Orn-Pro-hle-Pff-Nle]
320	FAc-Phe-Fib-Aze-cha-Bta-Phe-NH ₂
321	FAC-Phe-Orn-Aze-cha-Bta-Phe-NH ₂
322	FAC-Phe-Orn-Pro-cha-Bta-Phe-NH ₂
323	Fai-Phe-[Orn-Hyp-cha-Trp-Phe]
324	Faz-Orn-Pro-cha-Bta-Phe-NH ₂
325	Fbi-Phe-[Orn-Pro-cha-Trp-Nle]
326	Fbn-Phe-[Orn-Hyp-cha-Trp-Phe]
327	Fbn-Phe-[Orn-Pro-cha-Trp-Nle]
328	Fbn-Phe-[Orn-Pro-cha-Trp-Nle]
329	Fbn-Phe-Cit-Pro-hle-Bta-Phe-NH ₂
330	Fbo-Phe-[Orn-Pro-cha-Trp-Nle]
331	Fbp-[Orn-Pro-cha-Trp-Nle]
332	Fci-[Phe-Orn-Hyp-cha-Trp-Phe]
333	Fck-[Phe-Orn-Pro-cha-Trp-Nle]
334	Fck-Phe-[Orn-Pro-cha-Trp-Nle]
335	Fha-Phe-[Orn-Hyp-cha-Trp-Phe]
336	Fhb-[Phe-Orn-Hyp-cha-Trp-Phe]
337	Fhi-Phe-[Orn-Hyp-cha-Trp-Phe]
338	Fhu-Phe-[Orn-Pro-hle-Pff-Nle]
339	Fhu-Phe-Orn-Pro-cha-Bta-Phe-NH ₂
340	Fid-Phe-Orn-Pro-cha-Bta-Phe-NH ₂
341	H-Amf-[Orn-Azc-hlc-Pff-Nle]
342	H-Bal-Phe-[Orn-Hyp-hle-Trp-Nle]
343	H-Bal-Phe-[Orn-Pro-hle-Pff-Nle]
344	H-Eby-[Orn-Hyp-hle-Trp-Nle]

BEST AVAILABLE COPY

GEAENDERTES BLATT

345	H-Gly-Phe-Orn-Pro-cha-Bta-Phe-NH2
346	H-Nip-Phe-Cit-Pro-hle-Bta-Phe-NH2
347	Hoo-Phe-[Orn-Hyp-hle-Pff-Nle]
348	Hoo-Phe-Cit-Pro-hle-Pff-Phe-NH2
349	Hoo-Phe-Orn-Hyp-hle-Pff-Phe-NH2
350	Hoo-Phe-Orn-Pro-hle-Bta-Phe-NH2
351	Hoo-Phe-Orn-Pro-hle-Mcf-Phe-NH2
352	Hoo-Phe-Orn-Pro-hle-Pff-Phe-NH2
353	H-Phe-[Lys-Hyp-hle-Pff-Nle]
354	H-Phe-[Orn-Hym-hle-Mcf-Nle]
355	H-Phe-[Orn-Hym-hle-Pff-Phe]
356	H-Phe-[Orn-Hyp-cha-Trp-Nle]
357	H-Phe-[Orn-Hyp-cha-Trp-Phe]
358	H-Phe-[Orn-Hyp-ctb-Pff-Nle]
359	H-Phe-[Orn-Hyp-ctb-Trp-Nle]
360	H-Phe-[Orn-Hyp-ctb-Trp-Phe]
361	H-Phe-[Orn-Hyp-hle-Mcf-Leu]
362	H-Phe-[Orn-Hyp-hle-Pff-Chg]
363	H-Phe-[Orn-Hyp-hle-Pff-Hle]
364	H-Phe-[Orn-Hyp-hle-Pff-Leu]
365	H-Phe-[Orn-Hyp-hle-Pff-Nle]
366	H-Phe-[Orn-Hyp-hle-Pff-Phe]
367	H-Phe-[Orn-Hyp-hle-Trp-Hle]
368	H-Phe-[Orn-Hyp-hle-Trp-Leu]
369	H-Phe-[Orn-Hyp-hle-Trp-Nle]
370	H-Phe-[Orn-Hyp-hle-Trp-Nva]
371	H-Phe-[Orn-Hyp-hle-Trp-Phe]
372	H-Phe-[Orn-NMS-cha-Trp-Nle]
373	H-Phe-[Orn-NMS-hle-Pff-Phe]
374	H-Phe-[Orn-Pro-cha-Pff-Nle]
375	H-Phe-[Orn-Pro-cha-Pff-Phe]
376	H-Phe-[Orn-Pro-cha-Trp-Nle]
377	H-Phe-[Orn-Pro-hle-Mcf-Phe]

BEST AVAILABLE COPY

GEAENDERTES BLATT

378	H-Phe-[Orn-Pro-hle-Ocf-Phe]
379	H-Phe-[Orn-Pro-hle-Pff-Nle]
380	H-Phe-[Orn-Pro-hle-Pff-Phe]
381	H-Phe-[Orn-Pro-hle-Trp-Nle]
382	H-Phe-[Orn-Ser-cha-Trp-Nle]
383	H-Phe-[Orn-Ser-cha-Trp-Phe]
384	H-Phe-[Orn-Ser-hle-Eaa-Nle]
385	H-Phe-[Orn-Ser-hle-Mcf-Leu]
386	H-Phe-[Orn-Ser-hle-Ocf-Nle]
387	H-Phe-[Orn-Ser-hle-Pff-Leu]
388	H-Phe-[Orn-Ser-hle-Pff-Nle]
389	H-Phe-[Orn-Ser-hle-Pff-Phe]
390	H-Phe-[Orn-Ser-hle-Trp-Nle]
391	H-Phe-Cit-Pro-hle-Bta-Phe-NH ₂
392	Orf-[Orn-Hyp-hle-Trp-Nle]
393	Trg-Phe-[Orn-Hyp-cha-Trp-Phe]

45. Pharmazeutische Formulierung umfassend mindestens eine Verbindung gemäß einem der vorangehenden Ansprüche und zusätzlich ein pharmazeutisch akzeptables Trägermittel.

46. Verwendung mindestens einer Verbindung nach einem der vorangehenden Ansprüche zur Herstellung eines Medikamentes.

47. Verwendung nach Anspruch 46, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament für die Prävention und/oder Behandlung einer Erkrankung verwendet wird, bei der das Komplementsystem aktiviert ist und/oder bei der die Inhibierung des Komplementsystems eine Linderung der Symptome hervorruft.

48. Verwendung nach Anspruch 46, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament für die Prävention und/oder Behandlung einer Erkrankung verwendet wird, bei der die Inhibierung der Aktivierung des C5a Rezeptors allein und/oder in Kombination mit anderen Therapeutika eine Linderung der Symptome hervorruft.

BEST AVAILABLE COPY

49. Verwendung nach Anspruch 46, 47 oder 48, dadurch gekennzeichnet, dass die Krankheit und/oder die zu behandelnden Symptome ausgewählt sind aus der Gruppe Autoimmunerkrankungen, akute inflammatorischer Erkrankungen, Traumata, lokale Entzündungen, Schock und Verbrennungen.

50. Verwendung nach Anspruch 49, dadurch gekennzeichnet, dass die Erkrankungen ausgewählt sind aus der Gruppe umfassend rheumatoide Arthritis, ankylose Spondylitis, Sarkoidose, systemischer Lupus erythematoses, multiple Sklerose, Psoriasis, septischer Schock, hämorrhagischer Schock, SIRS (septic inflammatory response syndrom), MOF (Multiorganversagen), Asthma, Vaskulitis, Myokarditis, Dermatomyositis, entzündliche Darmerkrankungen (IBD: inflammatory bowel disease), Pemphigus, Myasthenia gravis, Glomerulonephritis, akute respiratorische Insuffizienz, Gehirnschlag, Herzinfarkt, Reperfusionsschaden, neurokognitive Dysfunktionen, Antiphospholipid-Syndrom, Verbrennungen, entzündliche Erkrankungen des Auges, lokale Manifestationen systemischer Erkrankungen, entzündliche Gefäßerkrankungen und akute Verletzungen des zentralen Nervensystems.

51. Verwendung nach Anspruch 50, dadurch gekennzeichnet, dass die entzündliche Erkrankung des Auges aus der Gruppe ausgewählt ist, die Uveitis, altersabhängige Makulardegeneration, diabetische Retinopathie, diabetisches makuläres Ödem, okulären Pemphigoid, Keratoconjunctivitis, Stevens-Johnson Syndrom und Graves Ophthalmopathie umfasst.

52. Verwendung nach Anspruch 50, dadurch gekennzeichnet, dass die Erkrankung eine lokale Manifestation systemischer Erkrankungen ist, wobei die systemische Erkrankung aus der Gruppe ausgewählt ist, die Rheuma, SLE und Typ I und Typ II Diabetis umfasst.

53. Verwendung nach Anspruch 52, dadurch gekennzeichnet, dass die Manifestationen ausgewählt sind aus der Gruppe die Manifestationen am Auge, am oder im Gehirn, an den Gefäßen, am Herzen, an der Lunge, an den Nieren, an der Leber, des gastrointestinalen Traktes, der Milz, der Haut, am Knochensystem, am lymphatischen System und im Blut ausgewählt ist.

BEST AVAILABLE COPY

54. Verwendung nach Anspruch 50, dadurch gekennzeichnet, dass die entzündliche Gefäßkrankung aus der Gruppe ausgewählt ist, die Vaskulitis, vascular leakage und Artherosklerose umfasst.
55. Verwendung mindestens einer Verbindung nach einem der vorangehenden Ansprüche zur Prävention und/oder Unterstützung chirurgischer Eingriffe, bevorzugterweise zur Herstellung eines Medikamentes zu diesem Zweck.
56. Verwendung nach einem der Ansprüche 46 bis 55, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament zur Prävention und/oder Unterstützung chirurgischer Eingriffe verwendet werden.
57. Verwendung nach einem der Ansprüche 46 bis 55, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament zur Unterstützung und/oder zur Prävention und/oder Nachsorge eines chirurgischen Eingriffs verwendet werden, wobei der chirurgische Eingriff ausgewählt ist aus der Gruppe, die CABG, PACT, PTA, MidCAB, OPCAB, Thrombolyse, Organtransplantation und Gefäßverschluss (clamping) umfasst.
58. Verwendung nach einem der Ansprüche 46 bis 55, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament für die thrombolytische Behandlung verwendet wird.
59. Verwendung nach einem der Ansprüche 46 bis 55, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament im Rahmen einer Dialyse-Behandlung, gegebenenfalls vor, während oder danach, verwendet wird.
60. Verwendung nach einem der Ansprüche 46 bis 55, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament zur Vorbeugung von Schädigungen eines transplantierten und/oder zu transplantierenden Organs verwendet wird.
61. Verwendung nach einem der Ansprüche 46 bis 55, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament zur Vorbeugung oder Behandlung von Organabstoßungsreaktionen verwendet wird.

BEST AVAILABLE COPY